

Wirksamkeit antiepileptischer Therapie bei Kindern
mit Teilleistungsstörungen und assoziierten
Sharp-Wave-Foci

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Josefine Wiesenhütter

geboren am 01.10.1982 in Dresden

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Ulrich Brandl, Universitätsklinikum Jena
2. Prof. Dr. med. Heinz Lauffer, Universitätsklinikum Greifswald
3. Prof. Dr. med. Bernhard Blanz, Universitätsklinikum Jena

Tag der öffentlichen Verteidigung: 1. März 2011

Abkürzungsverzeichnis

AET	Antiepileptische Therapie
BCECTS	Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes
BECTS	Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes
BPE	Benigne Partialepilepsie
CSWS	Continuous Spike Waves during Sleep Syndrome
CTS	Centrotemporal Spikes
EEG	Elektroenzephalogramm
ESES	Electrical Status Epilepticus during slow wave sleep
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
ILAE	International League Against Epilepsy
K-ABC	Kaufman Assessment Battery for Children
RE	Rolando-Epilepsie
SD	Standardabweichung
SED	Skala einzelheitlichen Denkens
SGD	Skala ganzheitlichen Denkens
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
TLS	Teilleistungsstörungen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Inhaltsverzeichnis	II
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	3
2.1 Geschichte der Rolando-Epilepsie	4
2.2 Ätiologie / Genetik	6
2.3 Epidemiologie	7
2.4 Klinik	8
2.5 Neuropsychologische Störungen	9
2.6 EEG-Bild	12
2.7 Therapie	15
2.8 Prognose	17
2.9 Prognose der Teilleistungsstörungen	18
3 Ziele der Arbeit	20
4 Methodik	21
4.1 Patienten	21
4.2 Untersuchungsmaterialien	23
4.2.1 Neuropsychologischer Befund	23
4.2.2 Antiepileptische Therapie	26
4.2.3 EEG	26
4.3 Korrelation zwischen neuropsychologischen Leistungen und der EEG-Entwicklung	27
5 Ergebnisse	28
5.1 Neuropsychologische Untersuchungsergebnisse	28

5.2	EEG-Daten.....	35
5.3	Korrelation zwischen neuropsychologischen Leistungen und EEG-Entwicklung.....	37
6	Diskussion.....	39
6.1	Neuropsychologische Untersuchungen.....	39
6.2	Pharmakotherapie	40
6.3	EEG.....	41
6.4	Korrelation zwischen neuropsychologischen Leistungen und EEG-Entwicklung.....	41
6.5	Kritische Würdigung	43
7	Schlußfolgerungen.....	44
	Literaturverzeichnis	45
	Ehrenwörtliche Erklärung	1

1 Zusammenfassung

In der spezifischen Patientengruppe von Kindern mit Benigen Partialepilepsien (BPE) und klinisch vollkommen asymptomatischen Sharp-Wave-Herden im EEG wurden in den vergangenen Jahren, dem definitionsgemäßen „benigen“ Verlauf zum Trotz, auffällig häufig Defizite in verschiedenen Leistungsbereichen beschrieben. Betroffen sind vorzugsweise Sprache, Aufmerksamkeit, räumliche Koordination oder Feinmotorik. In der Annahme, diese sogenannten Teilleistungsstörungen über die erfolgreiche Sanierung der EEG-Herde eliminieren zu können, wird an zahlreichen Kliniken trotz Symptommfreiheit im Sinne von fehlenden epileptischen Anfällen eine antiepileptische Therapie (AET), häufig mit Sultiam, angewandt. Es fehlen derzeit jedoch Studiendaten, die die Effektivität dieser Behandlung für die spezifische Indikation bei asymptomatischen Sharp-Wave-Herden belegen und eine allgemein anerkannte Therapieleitlinie für dieses Patientenkollektiv bieten.

Die vorliegende Studie hat die o.g. Fragestellung retrospektiv an 18 Kindern erforscht. Aus einer Untersuchungsgruppe von ursprünglich 91 Kindern mit BPE wurden Patienten mit Teilleistungsstörungen (TLS) und vorhandenen neuropsychologischen Leistungsuntersuchungen vor Therapiebeginn mit Antiepileptika und mindestens 6 Monate darauf rekrutiert und in Hinblick auf Leistungsveränderungen in den jeweiligen Untertests der Testbatterien der K-ABC und des HAWIK untersucht. Es zeigte sich eine statistisch signifikante, konsistente Verbesserung im visuellen ganzheitlich-anschaulichen Leistungsbereich in der im Mittel intellektuell grenzwertig unterdurchschnittlichen Patientengruppe. Eine Korrelation zwischen der verringerten Aktivität des epileptischen Fokus unter Therapie und der Verbesserung der intellektuellen Fähigkeiten konnte jedoch nicht gezeigt werden.

Die oben erwähnte Intention der antiepileptischen Therapie bei asymptomatischen Patientenkollektiven kann anhand dieser Resultate zumindest für beeinträchtigte Leistungen des ganzheitlich-anschaulichen Denkvermögens der Kinder positiv belegt werden. Die antiepileptische Therapie

scheint eine positive, kurative Wirkung auf die Teilleistungsstörungen der Kinder zu besitzen. Jedoch sollte dieses Erkenntnis derzeit noch unter Vorbehalt ausgesprochen werden, bis eine prospektiv angelegte große randomisierte Studie die Ergebnisse der vorliegenden Pilotstudie bestätigen kann.

2 Einleitung

Die Rolando-Epilepsie, auch Benigne Partialepilepsie mit zentrottemporalen Entladungen (BECTS) genannt, ist eine der häufigsten Epilepsiesyndrome des Kindesalters. Sie tritt im Alter von 2 bis 15 Jahren auf und kann sich klinisch mit fokalen sensomotorischen Anfällen im Kopf-Hals-Bereich äußern, die zumeist schlafassoziiert sind und teilweise auch generalisieren. Diese Erkrankung ist mit einem charakteristischen EEG-Merkmal, den zentrottemporalen Spikes oder Sharp Waves verbunden. Allerdings kommt das EEG-Merkmal wesentlich häufiger vor, als die klinisch manifeste Epilepsie. Da bei den betroffenen Kindern kein hirnorganisches Korrelat vorliegt, wird die Erkrankung in die Gruppe der idiopathischen fokalen kindlichen Epilepsien eingereiht.

Ätiologisch wurde eine genetische Prädisposition mit autosomal-dominantem Vererbungsmuster für die typischen EEG-Veränderungen nachgewiesen. Man geht insgesamt von einer multifaktoriell bestimmten Genese der Erkrankung aus.

Der charakteristische Verlauf mit geringer Anfallshäufigkeit und Sistieren zu Beginn der Adoleszenz sowie das definitionsgemäße Fehlen von neurologischen und intellektuellen Defiziten führten zu der Beschreibung als *benigne* Epilepsie des Kindesalters (ILAE 1989).

Elektroenzephalographisch liegt eine charakteristische fokale epilepsietypische Aktivität in den zentrottemporalen Hirnregionen vor, die durch Schlafentzug gut provozierbar ist. Das Erreichen von Anfallsfreiheit ist bei der ohnehin sehr niedrigen Anfallsbelastung der Erkrankung sehr wahrscheinlich.

Jedoch wurden in den letzten Jahren gehäuft Störungen im Bereich neuropsychologischer Fähigkeiten bei den Patienten beobachtet. So fielen spezifische Defizite auf, die bevorzugt die Sprache, Aufmerksamkeit und Konzentration, Fein- oder auch Visuomotorik betrafen (Weglage, Demsky et al. 1997; Staden, Isaacs et al. 1998; Deonna, Zesiger et al. 2000; Yung 2000). Häufig fallen die betroffenen Kinder durch einen Abfall schulischer Leistungen und ungewöhnliches Sozialverhalten, wie Ungeduld, Schusseligkeit oder das

bekannte Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom auf. Diese einmal bestehenden Störungen beeinflussen die sozialen Kontakt- und Lernfähigkeiten und führen zu weitreichenden Entwicklungsstörungen, die auch in der Phase, in der die epileptische Aktivität rückläufig wird, bereits nachhaltig die Bildungschancen der Kinder verschlechtert haben. Interessanterweise sind mit höherem Anteil die Patienten ohne klinische Symptome jedoch mit der typischen epileptischen EEG-Aktivität von solchen sogenannten Teilleistungsstörungen (TLS) betroffen. Als Ursache hierfür werden die anhaltenden subklinischen fokalen Entladungen vermutet, die einer angeborenen Hirnreifungsstörung zugrunde liegen (Aarts, Binnie et al. 1984; Binnie 1993; Wasterlain 1994).

An zahlreichen Einrichtungen besteht daher der Therapieansatz darin durch eine Sanierung des EEG auch die Ursache der neuropsychologischen Störungen zu beheben. Ob dieser theoretische Ansatz klinisch wirkungsvoll ist und eine Verbesserung der neuropsychologischen Defizite erreicht, wurde bisher noch nicht im Rahmen von Studien geprüft. Die vorliegende Arbeit hat sich aus diesem Grund der Fragestellung angenommen und retrospektiv 18 Kinder mit rolandischen Potentialen auf die Wirksamkeit der antiepileptischen Therapie bei Teilleistungsstörungen untersucht.

2.1 Geschichte der Rolando-Epilepsie

Erste Berichte über die Symptomatik der Rolando-Epilepsie führen zurück bis in das 16. Jahrhundert zu dem Alchemisten Martinus Rulandus, der die Erkrankung 1597 erstmalig anhand eines 10-jährigen Jungen mit typischen fokalen Konvulsionen und Sprachverlust beschrieb (van Huffelen 1989; Staden, Isaacs et al. 1998). Benannt wurde sie allerdings nach dem italienischen Anatom Luigi Rolando (1773-1831), der als Erstbeschreiber des Sulcus centralis, der Rolando-Furche, genannt wird (Caputi, Spaziante et al. 1995). Diese Region gilt als Ursprungsort der elektrischen Entladungen im Rahmen der Rolando-Epilepsie.

Abbildung 1: Martinus Rulandus, Erstbeschreiber des Krankheitsbildes



Das spezifische EEG-Muster, damals als „midtemporal spike foci“ betitelt, wurde erstmals im 20. Jahrhundert über dieser rolandischen Region entdeckt. Gibbs und Gibbs beschrieben damals auch das altersabhängige Verschwinden der Foci bei 53% ihrer Patienten. Schon damals wurde auch von Verläufen ohne epileptische Symptome berichtet (Pan and Luders 2000).

1957 beschrieben Nayrac und Beaussart die charakteristischen klinischen und elektroenzephalographischen Merkmale der „Prä-Rolandischen Spike-Waves“ (Nayrac and Beaussart 1958; Pan and Luders 2000). Der benigne Charakter wurde mehrfach durch diverse Autoren von Langzeitstudien bestätigt (Loiseau and Beaussart 1973; Lerman and Kivity 1975; Beaussart and Faou 1978; Loiseau, Duche et al. 1988). In den Folgejahren allerdings wurden Übergangsformen, wie das CSWS (Continuous-Spike-Waves-during-Sleep-Syndrom), das Landau-Kleffner- oder das Pseudo-Lennox-Syndrom beschrieben, die diesen benignen Charakter nicht mehr voll erfüllten und als eine Gruppierung atypischer BPE eingeordnet wurden (Aicardi and Chevrie 1982; Fejerman and Di Blasi 1987; Fejerman 1996; Fejerman, Caraballo et al. 2000; Hahn, Pistohl et al. 2001; Fejerman 2002). 1989 wurde durch die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) die international gebräuchliche Klassifizierung der Rolando-Epilepsie in der Gruppe der Idiopathischen fokalen Epilepsien als *Benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen Spikes* (benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes) festgelegt (ILAE 1989;

Engel 2001). In der überarbeiteten Version vom Juli 2009 (Berg, Berkovic et al. 2010) wurde eine Veränderung der Organisationsstruktur der epileptischen Syndrome vorgenommen. Im Zuge dessen wurden u.a. die ätiologischen Gesichtspunkte präzisiert und die Bezeichnung „idiopathisch“ ausgliedert. Dadurch zählt die Rolando-Epilepsie heute zur Gruppe der genetisch-bedingten Epilepsien.

2.2 Ätiologie / Genetik

Das altersabhängige Erscheinen der epileptischen Symptome sowie das nahezu regelmäßige Verschwinden der Anfälle und EEG-Veränderungen mit Erreichen des Pubertätsalters führten zu der Annahme, dass eine angeborene *Reifungsstörung* in den zentrot temporalen Hirnregionen verantwortlich für die erhöhte zerebrale Aktivität bei Rolando-Epilepsie ist (Doose and Baier 1989).

Schon 1964 vermuteten Bray und Wisner einen autosomal-dominanten Vererbungsmodus mit hoher, jedoch altersabhängiger Penetranz für die EEG-Merkmalsausprägung zentrot temporaler Spikeaktivität. Sie stellten in einer Untersuchung der Familienangehörigen von Patienten mit symptomatischer Rolando-Epilepsie bei einem Drittel der Angehörigen die gleichen typischen EEG-Veränderungen fest, ohne dass diese klinische Symptome zeigten (Bray and Wisner 1964). Auch fortführende Untersuchungen bestätigten diese Annahme. Heijbel et al. konnten 1975 bei 34% der Geschwisterkinder von RE-Patienten das EEG-Merkmal nachweisen, nur 10% dieser Merkmalsträger zeigten klinische Symptome (Heijbel, Blom et al. 1975). In einer Untersuchungsgruppe von Doose und Neubauer et al. mit 188 Rolando-Epilepsie-Kindern konnten allein im Wach-EEG bei 14% der Geschwister zentrot temporale Sharp-Wave-Aktivitäten gefunden werden. Da eine Triggerung im Schlaf bekannt ist, kann praktisch sogar von höheren Zahlen ausgegangen werden (Doose, Neubauer et al. 1996). Durch Neubauer wurde ein Genort auf dem Chromosom 15 (15q14, inzwischen in 15q13.3 umbenannt) in hoch wahrscheinliche Verbindung mit BECTS gebracht (Neubauer, Fiedler et al. 1998). Auch eine aktuellere Untersuchung von 30 Geschwisterkindern konnte

eine eindeutig autosomal-dominante Vererbung eines Genlokus für zentrotemporale Spikeaktivität nachweisen (Bhavna Bali 2007).

Der Vererbungsmodus des EEG-Merkmals kann insofern als gesichert betrachtet werden. Die phänotypische Ausprägung dieser genetischen Prädisposition ist variabel. Deshalb vermutet man hierfür eine komplexere multifaktorielle Pathogenese mit Einflüssen durch weitere Gene und Umweltfaktoren (Doose, Brigger-Heuer et al. 1997).

2.3 Epidemiologie

Die Rolando-Epilepsie tritt mit einem Anteil von 15-24% an den kindlichen Epilepsien auf. Sie ist das häufigste idiopathische Epilepsiesyndrom des Kindesalters. Die Inzidenz in der Altersgruppe von 0 bis 15 Jahren wird zwischen 5,6 und 21/ 100.000 angegeben (Heijbel, Blom et al. 1975; Stephani 2000). Der Erkrankungsbeginn liegt zwischen dem 3. und 12. Lebensjahr mit Erkrankungsgipfel zwischen 5 und 9 Jahren. Eine Remission findet um das 15.-16. Lebensjahr statt (Bouma, Bovenkerk et al. 1997). Es zeigt sich etwa im Verhältnis 3:2 eine männliche Prädominanz (Beaussart 1972; Stephani 2000). Diverse Untersuchungen deuten auf eine genetische Prädisposition hin (s. Kapitel 1.2).

Ein subklinischer Verlauf ohne Anfälle zeigte sich in verschiedenen Untersuchungen bei 16%, 22% und 41% der Patienten mit zentrotemporalen Spikes (Smith 1964; Beaussart 1972; Yung 2000). Die wahre Zahl mag weitaus höher liegen, bedenkt man, dass ohne klinische Symptome eine Erfassung der betroffenen Kinder bedeutend schwerer wird. Interessanterweise wurden in dem subklinischen Patientenkollektiv deutlich häufiger spezifische Leistungsstörungen beobachtet als in der Patientengruppe mit Anfällen. Dies betraf 23% der Fälle im Gegensatz zu 14% der symptomatischen Gruppe. Verhaltensstörungen wurden mit 73% vs. 14% deutlich zahlreicher beobachtet wie auch Intelligenzschwächen mit 36% dreimal häufiger als im symptomatischen Kollektiv (Yung 2000).

2.4 Klinik

Für die Patientengruppe der benignen Partialepilepsien (BPE), die klinisch eindeutige Symptome vorweisen, hat die ILAE folgende Charakteristik erstellt:

Die Benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentrot temporalen Spikes ist ein Syndrom aus kurzen, einfachen, fokalen, hemifazialen motorischen Anfällen, die häufig mit somatosensorischen Symptomen assoziiert sind und eine Tendenz aufweisen, sich zu tonisch-klonischen generalisierten Anfällen weiter zu entwickeln. Beide Anfallstypen treten häufig schlafassoziiert auf. Der Erkrankungsbeginn findet zwischen dem 3. und 13. Lebensjahr statt, mit Gipfel im Alter von 9-10 Jahren. Noch vor dem 15-16. Lebensjahr tritt die Erkrankung in Remission. Eine genetische Prädisposition kommt häufig vor. Es existiert eine männliche Prädominanz. Das EEG zeigt hochamplitudige zentrotemporale Spitzen, häufig gefolgt von langsamen Wellen, die durch den Schlaf aktiviert werden und von einer Seite zur anderen wechseln können (ILAE 1989).

Die Kinder werden meist beim Einschlafen oder Aufwachen mit bizarren Schmatz-, Gurgel- oder Grunzgeräuschen und Schluckstörungen vorgefunden. Häufig (>40%) erfahren die Kinder einen Spracharrest, in 10% auch eine postiktale Todd'sche Parese. Es werden sensorische Empfindungen im Mundraum mit stechendem, prickelndem, strangulierendem oder Kältecharakter und vegetative Reaktionen mit vermehrtem Speichelfluss und Schäumen vor dem Mund beschrieben. Aufgrund der Sprachbehinderung und der ungewohnten Symptome entsteht vermutlich psychoreaktiv bei den Kindern Angst und Erregung. Die Anfälle halten wenige Sekunden bis zu maximal 2-3 Minuten an. In 51-80% der Fälle ist das Auftreten mit dem Schlaf assoziiert und erscheint beim Einschlafen oder Aufwachen (Stephani 2000; Ma 2003). Das Bewusstsein bleibt in über 60% der Fälle erhalten. Bei ein bis zwei Dritteln der Fälle kommt es allerdings zur sekundären Generalisierung mit Bewusstseinsverlust. Die Anfallsfrequenz ist niedrig. Im gesamten Krankheitsverlauf erleiden 60-70% der Kinder insgesamt 2 bis 10 Anfälle worunter das tägliche Leben der Kinder nur geringfügig beeinträchtigt ist. (Beaussart 1972; Staden, Isaacs et al. 1998; Stephani 2000).

2.5 Neuropsychologische Störungen

Die einstige Vorstellung, die die ILAE 1989 zu den idiopathischen Partialepilepsien formulierte, erfasste weder neurologische noch intellektuelle Defizite in ihrem Symptomenumfang. Wie bereits erwähnt wurde sie in der Folgezeit durch zahlreiche Untersuchungen widerlegt.

Während Heijbel und Bohmann 1975 sowie Loiseau et al. 1992 Zusammenhänge zwischen BECTS und eingeschränkten intellektuellen Fähigkeiten der Kinder ausschlossen, hat sich dieses Bild in den vergangenen Jahren durch eine Menge an Studien zu diesem Thema gewandelt. Ein bedeutender Anteil der Kinder mit zentrot temporalen Spikes weist Lernschwierigkeiten auf unterschiedlichen Teilgebieten auf, die aufgrund der Häufigkeit nicht mehr, wie anfangs geglaubt (Beaussart 1972), allein mit der psychosozialen Auswirkung der Epilepsie zu erklären sind. Ein spezifisches, wiederkehrendes Störungsmuster lässt sich nicht erkennen. Im Folgenden sind die Untersuchungsergebnisse der letzten Jahre zusammengetragen:

1990 untersuchten d'Alessandro et al. 44 Kinder mit Rolando-Epilepsie auf das Auftreten neuropsychologischer Störungen. Trotzdem die Kinder intellektuell im Rahmen der Normalbevölkerung lagen ($IQ > 80$), wiesen sie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant häufiger spezifische kognitive Beeinträchtigungen in den Sektoren Aufmerksamkeit, Sprache/ Wortbedeutung und Visuomotorik auf (D'Alessandro, Piccirilli et al. 1990).

Staden et al. 1998 erkannten ein spezifisches Muster an Sprachfunktionsstörungen in ihrer Untersuchungsgruppe von 20 Patienten mit Rolando-Epilepsie (Staden, Isaacs et al. 1998). Dagegen fanden Weglage et al. 1997 in einer Fall-Kontroll-Studie unter 40 Patienten mit zentrot temporalen Spikes (CTS) in verschiedenen nonverbalen Bereichen wie visueller Wahrnehmung, räumlicher Orientierung, Kurzzeitgedächtnis sowie Feinmotorik signifikant schlechtere Ergebnisse gegenüber der Kontrollgruppe, allerdings nicht in sprachlichen Funktionen.

Vor allem unter der Patientengruppe ohne Anfälle mit subklinischen CTS treten laut Yung et al. bedeutend häufiger spezifische Leistungsstörungen auf als in

der Gruppe mit klinischen Anfällen, in ihren Untersuchungen bei 23% vs. 14% der Fälle (Yung 2000).

In der prospektiven Studie von Deonna et al. mit 22 unselektierten Kindern mit BPE waren 13 von verschiedenen Varianten spezifischer kognitiver Beeinträchtigungen betroffen. Dies betraf teils die sprachliche Entwicklung, aber auch visuell-räumliche Leistungen und das Gedächtnis. Sie konnten kein typisches Störungsmuster darstellen (Deonna, Zesiger et al. 2000).

In einer Fall-Kontroll-Untersuchung zweier Gruppen mit Dyslexie wurden häufigere Lesefehler und Aufmerksamkeitsprobleme bei der Gruppe mit rolandischen Spikes gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt, dabei unterschieden sie sich in sonstigen neuropsychologischen Fähigkeiten nicht von der Normalbevölkerung (Carlsson, Igelbrink-Schulze et al. 2000).

Wiederum konnten Northcott et al. keine Sprachprobleme erkennen, dafür aber Probleme bei Gedächtnis- und phonologischen Aufgabenbereichen, auch hier bei normaler Allgemeinintelligenz (Northcott 2005).

Giordani et al. untersuchten 2006 eine Gruppe von 200 Kindern mit BECTS bezüglich kognitiver Defizite und ermittelten vor allem Schwächen in den Bereichen der visuellen Lernfähigkeit, der Feinmotorik und Aufmerksamkeit bei sonst normaler Intelligenz (Giordani 2006). Im gleichen Jahr zeigten Völkl-Kernstock et al., dass auch Defizite im Bereich der komplexen räumlichen Wahrnehmung, Orientierung und dem räumlichen Gedächtnis bei Kindern mit BECTS vorliegen können, unabhängig von der Lokalisation des Fokus und wiederum parallel zu einer normalen globalen Intelligenz (Völkl-Kernstock 2006).

Diese Ergebnisse deuten alle darauf hin, dass bei Kindern mit CTS keine allgemeine Intelligenzminderung vorliegen muss, jedoch häufig spezifische Defizite in verschiedenen kognitiven Funktionen vorliegen, ohne dass ein spezifisches wiederkehrendes Muster besteht. Man spricht heute von Teilleistungsstörungen als typisches klinisches Merkmal bei BECTS.

Es stellt sich die Frage, ob sowohl Teilleistungsstörungen als auch das fokale EEG-Muster Symptome der ätiologisch vermuteten Hirnreifungsstörung

darstellen, oder ob die Leistungsdefizite durch die fokalen Entladungen bedingt werden. Vermutet wird, dass die Hirnreifungsstörung ursächlich entscheidend ist, jedoch das Ausmaß des Fokus die Ausprägung der mentalen Defizite bestimmt (Gross-Selbeck 2004).

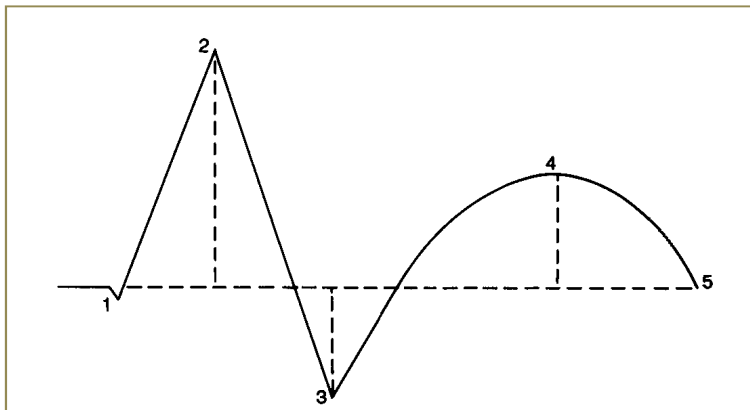
In den 80er und 90er Jahren wurden erste Belege für diese Annahme erbracht: unter subklinischen EEG-Entladungen traten bei der Beantwortung von Aufgaben bei 50% der untersuchten Patienten kognitive Beeinträchtigungen in verbalen sowie nonverbalen Bereichen auf. Bei den Patienten wurden unter EEG-Kontrolle neuropsychologische Tests durchgeführt. Darunter wurden die sogenannten TCI, transitory cognitive impairments, zeitlich parallel zu epileptischen Entladungen beobachtet. Besonders deutliche Effekte wurden beschrieben, wenn die EEG-Veränderungen direkt in den Zeitraum des Aufgabenstimulus fielen. Man vermutete eine Störung der sensorischen Mechanismen und des Arbeitsgedächtnisses während der Entladungen. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der involvierten Hirnregion und der spezifischen Funktion dargestellt werden. Die persistierende interiktale EEG-Aktivität bei BECTS führte sie zu der Vermutung, dass die TCI bei kontinuierlichem Auftreten einen Effekt auf alltägliche psychosoziale Fähigkeiten haben können, zumal alle Kinder ihrer Studie Denk- und Verhaltensstörungen aufwiesen (Aarts, Binnie et al. 1984; Binnie 1993).

Ein weiterer Erklärungsansatz der Teilleistungsstörungen geht auf die Ansichten von Wasterlain et al. zurück, der basierend auf der Theorie der Exzitotoxizität epileptischer Entladungen eine Schädigung der Hirnfunktionen des vulnerablen reifenden Gehirns annahm (Wasterlain 1994). Allerdings erscheint es sehr unwahrscheinlich, dass klinisch asymptomatische Kinder mit BECTS derartige Entladungen generieren. Exzitotoxizität erfordert längere Entladungsserien. Wasterlain löste im Rahmen seiner experimentellen Studie prolongierte Anfälle aus, die mit den vereinzelt Sharp-Wave-Serien bei BECTS nicht vergleichbar sind. Der Pathomechanismus der Häufung von Lern- und Verhaltensstörungen bei Kindern mit rolandotypischen Spikes im EEG ist bis heute noch nicht ausreichend erklärt.

2.6 EEG-Bild

Das typische EEG-Muster bei Rolando-Epilepsie zeichnet sich durch hochamplitudige Sharp-Waves bzw. Spikes und darauffolgende Slow Waves in den zentrotemporalen Hirnregionen bei normaler Hintergrundaktivität aus (siehe Abbildung 2, Abbildung 3)

Abbildung 2: Schema eines Sharp-Slow-Wave-Komplexes



Legende:

- 1 - Maximum der positiven Deflexion vor der positiven Sharp-Wave
 - 2 - Maximum der negativen Sharp-Wave (Rolandische Spitze)
 - 3 - Maximum der positiven Sharp-Wave
 - 4 - Maximum der folgenden negativen Slow-Wave
 - 5 - Schnittpunkt mit der elektrischen Nulllinie
- (van der Meij, Wieneke et al. 1993)

Die Entladungen entspringen den Regionen der unteren Rolandischen Areale und deren Umgebung, somit der Zentral- und Zentrotemporalregion. Im zeitlichen Verlauf können die Herde von einer auf die andere Hemisphäre wechseln oder sich auch in die Umgebung ausbreiten. In 60% der Fälle bleibt die Aktivität unilateral, in 40% tritt sie bilateral auf. Es können auch multifokale Entladungen voneinander unabhängig oder synchron auftreten (Bernardina and Beghini 1976; van der Meij, Wieneke et al. 1993).

Pan und Lüders stellten anhand ihrer Recherchen die Vermutung an, dass die epileptischen Foci in den verschiedenen Reifestadien des Gehirns verschieden lokalisiert sind. Während sie im jungen Kindesalter eher über den posterioren/occipitalen Arealen auftreten, verteilen sie sich im zeitlichen Verlauf über die zentrotemporalen Regionen und nach rostral (Pan and Luders 2000).

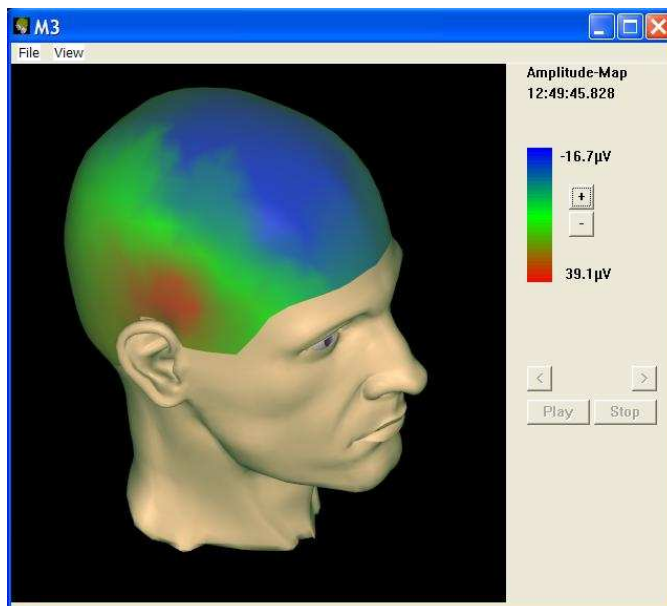
Abbildung 3: EEG eines 5-jährigen Mädchens mit Rolandoepilepsie, zentrotemporal links gelegener Fokus mit Sharp-Wave-Entladungen



Die Häufigkeitszunahme der Herde und die Vergrößerung einerseits der Sharp-Wave-Amplitude sowie andererseits der aktivierten epileptischen Areale im Schlaf sind klassische Merkmale der Rolandoepilepsie. Bei 30% der Patienten werden die Foci ausschließlich im Schlaf sichtbar. Besonders nächtlich sind auch sekundäre Generalisierungen möglich (Bernardina and Beghini 1976; Dalla Bernardina, Sgro et al. 1991; Holmes 1992). Schon Blom et al. konnten 1975 die Schlafassoziation der epileptischen Herde deutlich nachweisen und empfahlen bei klinischer Vermutung des Rolandischen Anfallstyps aber unauffälligem Wach-EEG die Ableitung eines induzierten Schlaf-EEG zur eindeutigen Diagnosestellung (Blom and Heijbel 1975). Dies wird auch heute noch so praktiziert.

Bei visueller Darstellung der zentrotemporalen Entladungen mittels Brainmapping kann man eine typische Dipolaufteilung erkennen, häufig mit frontal positiven und zentrotemporal negativen Polen. Diese scheint ein zuverlässiges, beinahe pathognomonisches Merkmal der zentrotemporalen BPE zu sein und kann differentialdiagnostisch genutzt werden, um sie von anderen Epilepsieformen mit Sharp-Waves zu unterscheiden (Yoshinaga, Amano et al. 1992). Siehe Abbildung 4.

Abbildung 4: Brainmap eines zentrotemporalen Sharp-Wave-Herdes



(Uniklinikum Jena, 2010)

2.7 Therapie

Ob Kinder mit Rolando-Epilepsie therapiert werden sollten, ist aufgrund des gutartigen Verlaufs diskutabel. Bei belastend hoher Anfallsfrequenz oder bei Beginn der Anfälle im frühen Kindesalter sind sich die Autoren einig, dass eine Therapie indiziert ist. Weitgehend akzeptiert ist die Therapieempfehlung ab Auftreten des 3. epileptischen Anfalls (Ambrosetto, Giovanardi Rossi et al. 1987; Ambrosetto and Tassinari 1990; Zhao, Chi et al. 2007).

Da methodisch gut strukturierte Studien und Daten zu Nebenwirkungsprofilen einzelner Medikamente bei Kindern fehlen, liegt derzeit keine Therapieleitlinie für Epilepsien des Kindesalters vor. Dank der Untersuchungen von Gross-Selbeck et al. sowie Rating und Wolf konnte jedoch eine eindeutige Gewichtung in der Effektivität der gängigen Medikamente bei den benignen Partialepilepsien mit zentrottemporalen Spikes gelegt werden. Sultiam (Ospolot®), ein Carboanhydrase-Inhibitor, zeigte eine eindeutige Überlegenheit im therapeutischen Effekt gegenüber Carbamazepin und Phenytoin, nicht nur durch die Herstellung von Anfallsfreiheit (60-70%), auch durch die zusätzliche Sanierung oder zumindest Verbesserung des EEG in beiden Gruppen der BPE (typisch und atypisch). Rating und Wolf festigten die Aussagen zu Effektivität und Verträglichkeit von Sultiam in ihrer sehr geschätzten placebo-kontrollierten Studie im Jahre 2000 (Gross-Selbeck 1995; Rating, Wolf et al. 2000; Brandl 2002). Es wird in einer täglichen Dosierung von 5-10 mg/kg KG bis zum Erreichen von 1-3-jähriger Anfallsfreiheit angewandt (Bernhard Schmitt 2007).

Auch in der Gruppe der asymptomatischen Patienten mit subklinischen EEG-Foci wird Sultiam an zahlreichen Kliniken in Deutschland angewandt. Diese Indikation wurde jedoch nicht durch Studien belegt, sondern begründet sich in der eingangs erwähnten Annahme, dass die bestehenden Teilleistungsstörungen auf der permanenten subklinischen epileptischen Aktivität beruhen. Das bereits bestätigte Potential von Sultiam, eine EEG-Sanierung nebenwirkungsarm zu erreichen, ist für dieses Patientenkollektiv sehr wertvoll, da die Kinder im Gegensatz zu der symptomatischen Gruppe, die klinische Anfälle zeigt, keine offensichtlichen Zeichen tragen. Die Intention der

Anwendung von Sultiam besteht hierbei darin die TLS zu kontrollieren und die Kinder vor einem Gravieren in der Folgezeit zu bewahren. Die Effektivität für diese Indikationsstellung wird in der vorliegenden Arbeit untersucht, indem die spezifischen TLS jedes Kindes unter Therapie verfolgt und ausgewertet werden.

2.8 Prognose

Aufgrund der Tatsache, dass bei der Mehrzahl der Patienten nur selten Anfälle auftreten und sich die Krankheit, auch wenn keine Therapie erfolgt, bis zum Eintritt in die Pubertät selbst limitiert, spricht man von einer benignen Prognose der Rolando-Epilepsie (Lerman and Kivity 1975; Kramer and Lerman 2001).

Diese konnte anhand einer Studie von Loiseau et al. 1988 mit 168 Patienten bestätigt werden. Nur 3 von 168 Patienten (2%) erlebten im Erwachsenenalter nochmals einen tonisch-klonischen Anfall während die restlichen Patienten anfallsfrei blieben (Loiseau, Duche et al. 1988).

Eine Meta-Analyse mit einer Untersuchungspopulation von 794 BECTS-Patienten konnte eine 97%ige Remissionsrate epileptischer Anfälle bis zum 18. Lebensjahr bezeugen (Bouma, Bovenkerk et al. 1997). Im Vergleich dazu liegt die als 5 Jahre anfallsfrei definierte Remissionsrate unter allen Formen von Epilepsien 20 Jahre nach Diagnosestellung bei etwa 70% (Annegers, Hauser et al. 1979).

Nicht immer bleibt es bei dem benignen Verlauf der idiopathischen Partialepilepsien: ein Teil der Kinder entwickelt atypische Formen, wie das Landau-Kleffner-Syndrom, das Pseudo-Lennox-Syndrom oder das CSWS. Dies zeigte eine Langzeitstudie von 26 Kindern mit anfangs typischen Zeichen von BECTS, die im Verlauf teils reversible teils schwerwiegende persistierende Beeinträchtigungen der Sprache, Kognition und des Verhaltens, teilweise sogar einen Status epilepticus aufwiesen (Fejerman, Caraballo et al. 2000).

Nach Beobachtungen von Loiseau et al. haben Kinder mit Beginn der Epilepsie im frühen Kindesalter eine häufig längere aktive Krankheitsphase mit höherer Anfallszahl und neigen dazu, nach Sistieren der Rolando-Epilepsie, in eine neue idiopathische Epilepsieform mit generalisierten Anfallscharakter überzugehen (Loiseau, Duche et al. 1988; Loiseau, Duche et al. 1992).

2.9 Prognose der Teilleistungsstörungen

Was bedeutet es für die Zukunft der betroffenen Patienten, wenn keine Intervention bezüglich der TLS und der epileptischen Aktivität eingegangen wird? Es liegen hierfür keine eindeutigen Aussagen vor. Unter einer Verbesserung der EEG-Veränderungen, sei es durch antiepileptische Therapie oder auch im natürlichen Verlauf der Erkrankung, gibt es zwar zuversichtliche Aussagen bezüglich der Leistungsstörungen. Allerdings stammen die Daten meist von sehr kleinen Untersuchungsgruppen bzw. Untergruppierungen einer Studie und wurden häufig nur in Hinblick auf die Gesamtintelligenz und nicht auf den Verlauf der einzelnen Teilgebiete, in denen ein spezifisches Defizit auftrat, hin analysiert. Zu befürchten ist, dass einmal bestehende Leistungsstörungen auch in Folge die sozialen und schulischen Fähigkeiten der Kinder prägen und Entwicklungsmöglichkeiten behindert werden. Im Folgenden seien Bestandteile von Untersuchungen beschrieben, die das Thema nur anreißen können. Für eine klare Aussage zur Frage der Therapiewirkung wurde die vorliegende Studie generiert. Für einen Vergleich mit einer unbehandelten Patientenpopulation sind jedoch noch weitere Untersuchungen notwendig.

In einer Analyse von 10 Kindern mit BECTS trat unter Reduktion der epileptischen Aktivität durch antiepileptische Therapie bei 8 von 10 Kindern auch eine Verbesserung der kognitiven Störungen auf (Marston, Besag et al. 1993).

In der Studie von d'Alessandro et al. konnte in einem unbehandelten Patientenkollektiv im Verlauf der transiente Charakter der Rolando-Epilepsie mit Remission der Anfälle und auch der kognitiven Störungen gezeigt werden (D'Alessandro, Piccirilli et al. 1990).

Deonna et al. konnten bei 7 von 8 Patienten eine mit den EEG-Veränderungen korrelierende Verbesserung kognitiver Beeinträchtigungen vorweisen. 3 dieser Patienten wurden mit Sultiam therapiert. Allerdings wurden Patienten, die sich kognitiv verschlechterten, aus der Untersuchung ausgeschlossen, weshalb die Aussage sehr relativiert werden sollte (Deonna, Zesiger et al. 2000).

2004 konnte in einer schwedischen Studie mit 26 Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden, dass die kognitiven Beeinträchtigungen der Kinder mit RE nach Ausheilen der aktiven Phase der Epilepsie remittieren und der Stand einer gesunden neuropsychologischen Funktion wieder erreicht werden kann (Lindgren 2004). Jedoch darf hierbei nicht übersehen werden, dass während der schulischen Entwicklung durch die TLS Bildungsschäden entstehen, die durch ihr späteres Remittieren nicht mehr behoben werden können und den Werdegang des Kindes dennoch erheblich beeinträchtigen.

3 Ziele der Arbeit

Da mangels evidenzbasierter Daten bei vielen Kindern auch an der Universitätsklinik Jena und anderen Einrichtungen in Thüringen, wie dem Helios Klinikum Erfurt und dem SRH Zentralklinikum Suhl, eine probatorische Behandlung von Teilleistungsstörungen mit Sultiam erfolgt ist, liegen zahlreiche Behandlungsverläufe mit neuropsychologischen Testergebnissen vor und während des Therapieversuchs vor.

Mit der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob die aktuell angewandte Therapie tatsächlich die erhofften positiven Auswirkungen auf die Teilleistungsstörungen der Kinder erreicht. Diese retrospektive Pilotstudie würde im positiven Fall eine Rechtfertigung für eine Folgeuntersuchung unter randomisierten kontrollierten Studienbedingungen stellen, letztendlich um nach den Richtlinien der evidenzbasierten Medizin für den klinischen Bereich als Therapie der Wahl für diese Patientengruppe anerkannt zu werden. Ein eindeutig negativer Therapieeffekt in dieser Studie würde die Sinnhaftigkeit der Fortführung einer medikamentösen Behandlung der betroffenen Patienten in Frage stellen. In einer wie im Vorigen erwähnten Kontrolluntersuchung wären in diesem Fall keine wesentlich differierenden Erkenntnisse zu erwarten.

4 Methodik

4.1 Patienten

Für die Studie wurden Patienten im präpubertalen Alter (3 bis 15 Jahre) ausgewählt, die, unabhängig vom Auftreten klinischer Anfälle, einen rolandotypischen Spike-Wave-Fokus im EEG aufwiesen und die Diagnose einer Teilleistungsstörung trugen. Die Auswahl wurde einerseits mittels eines Suchdurchlaufs nach EEG-Merkmal und Diagnose TLS über die klinikumsinternen Datenserver der beteiligten Krankenhäuser realisiert sowie mittels Zusammentragens einzelner Patientennamen durch die ärztlichen Mitarbeiter der Kliniken.

Zusatzkriterien für den Einschluss in die Studie:

- antiepileptische Therapie mit Sultiam oder einem anderen Antiepileptikum
- neuropsychologische Testung mittels K-ABC- oder HAWIK-Testbatterie vor Beginn der medikamentösen Therapie
- Neuropsychologische Re-Testung mindestens 6 Monate nach Therapiebeginn
- 2 vergleichbare EEG-Aufzeichnungen zu den Zeitpunkten der neuropsychologischen Testungen, vorzugsweise Schlafentzugs-Schlaf-EEG bzw. Wach-EEG

In den Sozialpädiatrischen Zentren des Universitätsklinikums Jena (unter der Leitung von Prof. Dr. med. Ulrich Brandl), des Helios Klinikums Erfurt (geleitet von Dr. med. Friedemann Schulze) und des SRH Zentralklinikums Suhl (unter Dr. med. Carsten Wurst) wurden in der Zeit von 01/2007 bis 12/2008 die Daten von 91 Patienten untersucht (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Herkunft der Patientendaten

Herkunftsort	Patientenzahl
SRH Zentralklinikum Suhl	6
Heliosklinikum Erfurt	8
Universitätsklinikum Jena	77
Gesamt	91

Da die Datenerhebung in dieser Studie retrospektiv erfolgte, lagen bei einer Vielzahl von Patienten keine vollständigen Datensätze vor. Beispielsweise wurde bei 15 Patienten die neuropsychologische Testung erst nach dem Beginn der antiepileptischen Therapie durchgeführt, sodass kein Vorbefund vorlag um die Therapiewirkung zu bewerten. Bei 12 Kindern fehlten die Re-Testungen im Verlauf und weitere 13 Patienten bekamen keine neuropsychologische Untersuchung. Aufgrund klinisch-administrativer Vorgänge gab es bei 16 Patienten keine Möglichkeit, auf die Patientenakte zuzugreifen, bei weiteren 8 Kindern wurde meist aus subjektiven Gründen keine medikamentöse Therapie begonnen, sodass auch diese Fälle nicht berücksichtigt werden konnten. In wenigen Fällen lagen die Zeitpunkte der neuropsychologischen Testungen und der EEG-Ableitungen zu weit auseinander um einen Bezug für die Auswertung herstellen zu können.

Als Resultat wurden insgesamt 73 Patienten aus der Untersuchung ausgeschlossen und es ergab sich ein kleines Kollektiv von 18 Patienten (s. Tabelle 2). Dieses setzt sich zusammen aus 15 männlichen und 3 weiblichen Patienten mit einem mittleren Alter von 7,54 Jahren (+/- 1,97 Jahren) und einem identischen Altersmedian.

Tabelle 2: Ursachen für den Studienausschluss

Ursachen für Studienausschluss	Patientenzahl
fehlende neuropsychologische Testung	13
nur 1 neuropsychologischer Test durchgeführt	12
neuropsychologische Testung erst nach Therapiebeginn	15
Akteneinsicht nicht möglich	16
keine medikamentöse Therapie	8
unzureichende neuropsychologische Testdatenmenge	4
nicht vergleichbare EEG-Aufzeichnungen	2
keine mit Testdatum korrespondierende EEG-Ableitung vorhanden	2
zu stark beeinflussende Nebendiagnose	1
Gesamt	73

4.2 Untersuchungsmaterialien

Alle studienrelevanten Patientendaten wurden den Akten der Sozialpädiatrischen Zentren (SPZ) und Archive der teilnehmenden Kliniken entnommen.

4.2.1 Neuropsychologischer Befund

Die neuropsychologischen Testbefunde entstammen den Protokollen der durchgeführten Testbatterien HAWIK (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder) oder K-ABC (Kaufman Assessment Battery for Children). Die meisten Daten lagen für die K-ABC vor, sodass deren Testergebnisse größtenteils in die vorliegende Auswertung eingingen.

Es wurden die gesamten Untertestwerte (s. Tabelle 4) sowie die jeweiligen Intelligenzquotienten erhoben und später mit Hilfe der statistischen Funktionen

des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft Excel und des Statistikprogrammes SPSS unter den folgenden Gesichtspunkten ausgewertet:

1. *Besteht eine normale allgemeine Intelligenz?*

Die Standardwerte für den Gesamtintelligenzquotienten (HAWIK) bzw. die Skala Intellektueller Fähigkeiten (K-ABC), inklusive der Testbereiche SED und SGD, sind normalverteilt und liegen zwischen 85 und 115 Punkten (100 ± 15 Punkte Standardabweichung). Unter 85 Punkten liegt eine grenzwertig unterdurchschnittliche Intelligenz vor, unter 70 Punkten spricht man von einer leichten Intelligenzminderung (s. Tabelle 3). Unter Berücksichtigung dieser Grenzen wurden die Patienten intellektuell eingeteilt. Die Skalenwerte der Untertests liegen im Normbereich bei 10 ± 3 Punkten. Hier gibt es allerdings noch keine Untersuchungen, die eine Normalverteilung belegen.

Tabelle 3: Einteilung der Intelligenzgrade

IQ-Standardwerte	Einteilung
85 - 115	Normalintelligenz
84 - 70	grenzwertig unterdurchschnittliche Intelligenz
< 70	leichte Intelligenzminderung

2. *Besteht eine Teilleistungsstörung?*

Dazu wurde der niedrigste Untertestwert aus dem ersten neuropsychologischen Testdurchlauf (t1) ermittelt und die Differenz des Einzelwertes zum Mittelwert aller Untertestergebnisse berechnet. Ab einer Differenz größer gleich 2 Punktwerten wurde eine deutliche Abweichung zur Gesamtintelligenz angenommen und der Untertestpunkt als Teilleistungsstörung (TLS) definiert.

3. Verbessert sich die TLS im Beobachtungsintervall?

Dafür wurde der unter 2. ermittelte Untertestwert mit dem korrespondierenden Wert der Folgeuntersuchung (Zeitpunkt 2) verglichen. Mittels des t-Tests für gepaarte Stichproben wurde die Signifikanz einer Veränderung untersucht. Da für die Untertestwerte jedoch im Gegensatz zu den IQ-Werten keine ausreichenden Untersuchungen bezüglich des Bestehens einer Normalverteilung als Voraussetzung für den t-Test vorliegen, wurde aus Sicherheitsaspekten für eine einwandfreie Statistik zusätzlich der Wilcoxon-Test eingesetzt, der von dem statistisch ungünstigerem Rangskalenniveau ausgeht und die Ergebnisse des t-Test gegebenenfalls korrigiert.

Gab es 2 Testwerte, die den Kriterien des niedrigsten Untertests entsprachen, so wurde aus den jeweils korrespondierenden Verlaufswerten der Mittelwert gebildet und in die Analyse übernommen.

Tabelle 4: verwendete Untertests des K-ABC

Untertest	Abkürzung	Testbereich
Handbewegungen	HB	Skala einzelheitlichen Denkens (SED)
Zahlennachsprechen	ZN	
Wortreihe	WR	
Gestalterschließen	GS	Skala ganzheitlichen Denkens (SGD)
Dreiecke	DR	
Bildhaftes Ergänzen	BE	
Räumliches Gedächtnis	RG	
Fotoserie	FS	

4.2.2 Antiepileptische Therapie

Zur Dokumentation der medikamentösen Therapie wurden die Dosierungen der Antiepileptika sowie die Körpergewichte der Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und der neuropsychologischen Re-Testung aufgenommen. 17 Patienten wurden im Beobachtungsintervall mit Sultiam in einer mittleren Dosierung von 5,6 mg/kg KG ($\pm 1,5$ mg/kg KG) behandelt. 1 Patientin wurde mit Valproinsäure in einer Dosierung von 26,6 mg/kg KG behandelt.

4.2.3 EEG

Die EEG-Ableitungen der Patienten wurden mittels des international üblichen 10-20-Systems nach Jasper durch die medizinisch-technischen Assistenten der Kliniken aufgezeichnet. Es lagen bei 6 Kindern jeweils 2 Wach-EEG und bei 12 Kindern je 2 Schlaf-EEG nach Schlafentzug vor. Über die klinikumsinternen EEG-Leseprogramme

- Universitätsklinikum Jena: Brainstar®
- Heliosklinikum Erfurt: Brainlab®
- SRH Zentralklinikum Suhl: Neurofile NT®

wurden die elektroenzephalographischen Ableitungen der Patienten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (Zeitpunkt t1) und der neuropsychologischen Re-Testung (Zeitpunkt t2) beurteilt.

Die Analyse erfolgte über durchschnittlich 60 Minuten (Schlafentzugs-Schlaf-EEG) bzw. 20 Minuten (Wach-EEG) und wurde mit Augenmerk auf Spike-Wave-Herde und Eigenschaften wie Lokalisation des Spike-Wave-Fokus, Generalisierungstendenz, Multifokalität und Vigilanz beurteilt. Die Spikefrequenz wurde durch manuelle Auszählung bestimmt. Dazu wurden alle Spikes bei Schlaf-EEG über 30 Minuten Schlaf (ab Schlafstadium B nach Loomis) ausgezählt und durch die Dauer des ausgezählten Intervalls dividiert. Wachphasen und Arousals, die in der Regel deutlich weniger Spikes enthalten, wurden nicht berücksichtigt. Bei reinen Wach-EEG erfolgte die Auszählung über

den gesamten Kurvenverlauf. Alle genannten Daten wurden dokumentiert (s. Tabelle 7 in Kapitel 5.2).

4.3 Korrelation zwischen neuropsychologischen Leistungen und der EEG-Entwicklung

Zur Beurteilung einer Korrelation zwischen der Entwicklung der epileptischen Aktivität unter Therapie und der neuropsychologischen Entwicklung wurden die EEG-Daten in Kategorien eingeteilt (s. Tabelle 5). Kategorie 1 enthält 12 Kinder, bei denen unter der Therapie eine Verbesserung bzw. komplette Remission des Fokus auftrat. In Kategorie 2 wurden 4 Kinder eingeteilt, bei denen der epileptische Herd trotz Therapie in seiner Aktivität zunahm bzw. einmal unverändert blieb und in Kategorie 3 jene 2 Kinder mit außergewöhnlich hoher Spikefrequenz (s. auch Tabelle 7).

Tabelle 5: EEG-Kategorisierung

EEG-Kategorie	Patienten-zahl	Beschreibung des Fokus unter Therapie
1	12	Fokusremission bzw. Abnahme der Entladungsfrequenz
2	4	Aktivitätszunahme oder Stabilität des epileptischen Fokus
3	2	besonders hohe Spikefrequenz des epileptischen Fokus

Unter der Fragestellung „Besteht eine Korrelation zwischen der Entwicklung der neuropsychologischen Leistungen und der Entwicklung des EEG?“ wurden die kategorisierten EEG-Daten zusammen mit den schlechtesten Untertestergebnissen graphisch aufbereitet (s. Abbildung 13 in Kapitel 5.3).

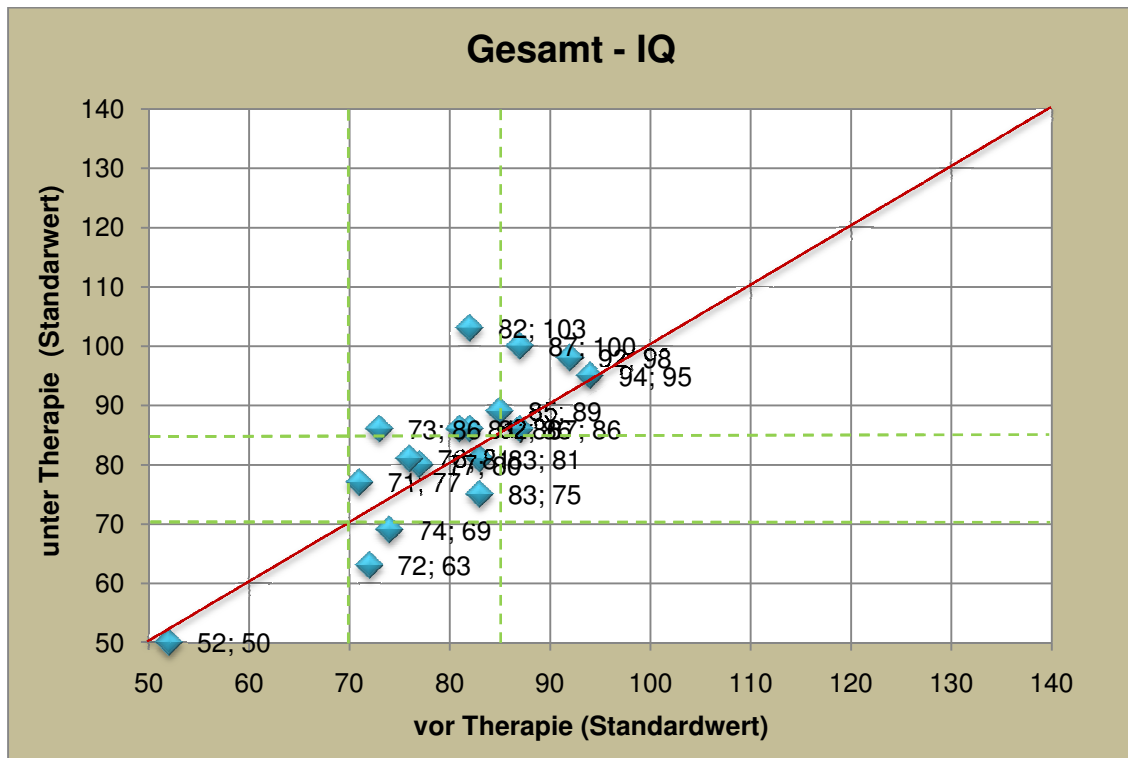
5 Ergebnisse

Für eine Population von 91 Patienten trafen die Studieneinschlusskriterien zu. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, lagen für viele Patienten jedoch keine vollständigen Datensätze vor. Wie in Kapitel 4 bereits erläutert, wurden aus klinikumsorganisatorischen Gründen die neuropsychologischen Untersuchungen häufig erst nach Beginn der antiepileptischen Therapie durchgeführt oder es fehlte eine Re-Testung, sodass insgesamt 73 Patienten aus der Untersuchung ausgeschlossen werden mussten (s. Tabelle 2 in 4.1). Es verblieben 18 Kinder, 3 Mädchen und 15 Jungen.

5.1 Neuropsychologische Untersuchungsergebnisse

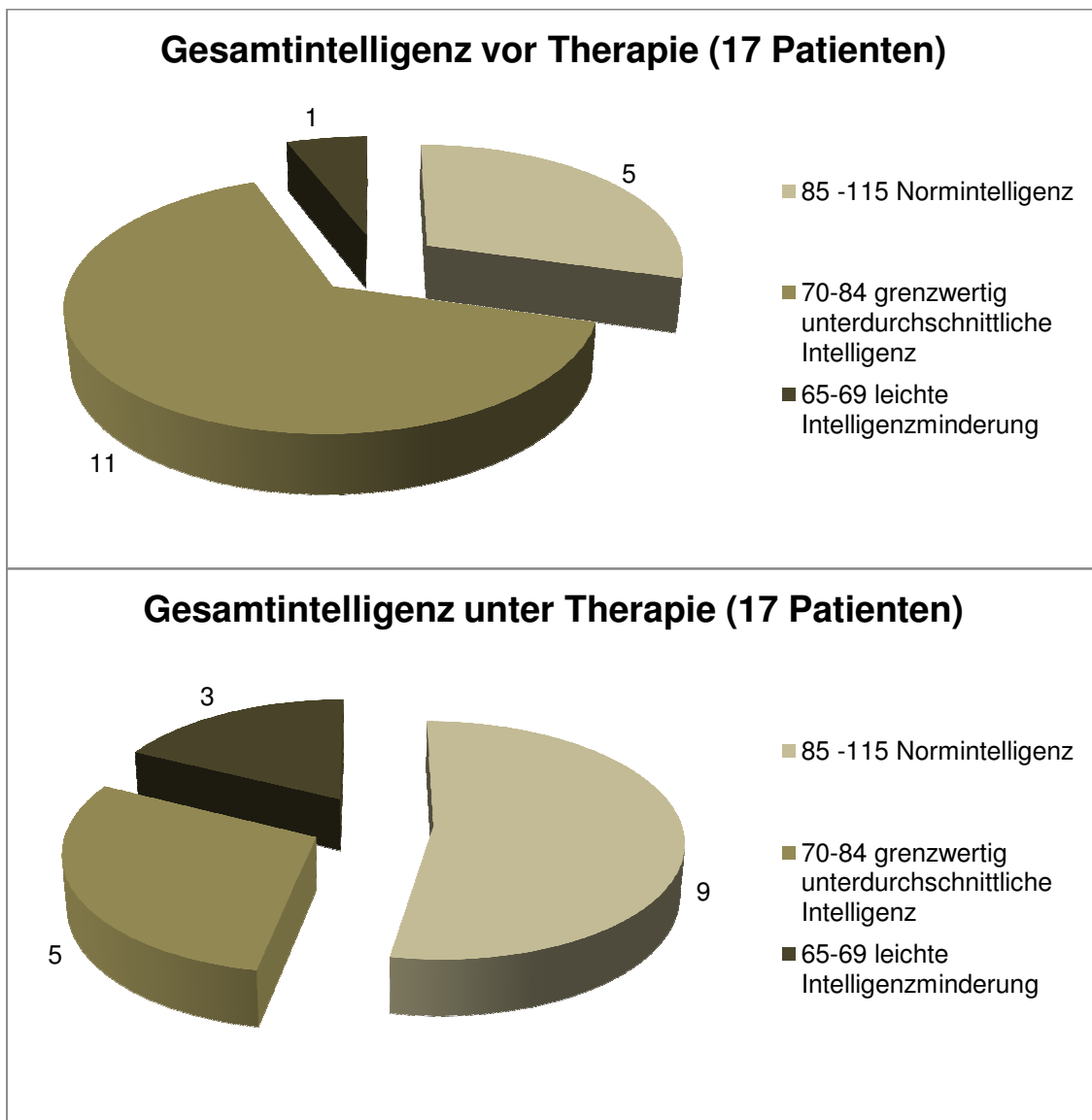
Zum Zeitpunkt der ersten neuropsychologischen Untersuchung lag der mittlere Gesamtintelligenzquotient von 17 Patienten bei 79,5 Wertepunkten ($\pm 9,8$ Punkten Standardabweichung) im Bereich „grenzwertiger, unterdurchschnittlicher Intelligenz“ (70-84 Wertepunkte, s. Tabelle 3, bei einem Kind fehlten die Testdaten zum Gesamt-IQ). 1 Kind befand sich im Bereich einer leichten Intelligenzminderung mit 52 Punkten, 5 Kinder lagen zwischen 80 und 84 Wertepunkten im Grenzbereich zur Normalintelligenz und weitere 5 Kinder lagen im normalen Intelligenzbereich mit ≥ 85 Punkten. Zum Zeitpunkt 2 erreichten die Kinder im Mittel einen Wert von 82,6 Punkten ($\pm 13,5$ Punkten SD) und blieben durchschnittlich im gleichen Intelligenzbereich. Dabei befanden sich diesmal 3 Kinder unter 70 Punkten im Bereich leichter Intelligenzminderung, 3 zwischen 80 und 84 Punkten im Grenzbereich zur Normalintelligenz und 9 Kinder im normalen Intelligenzbereich mit ≥ 85 Punkten. Die Verbesserung war statistisch nicht signifikant. Nur 1 Kind konnte eine Verbesserung um 21 Wertepunkte (entspricht 1,4 Standardabweichungen) aufweisen und lag damit nach Therapie im Normintelligenzbereich (s. Abbildung 5). Einen Überblick über die Entwicklung des intellektuellen Niveaus der Patienten unter Therapie gibt die Abbildung 6.

Abbildung 5: Verhalten der Gesamtintelligenz vor und unter antiepileptischer Therapie



--- Grenzen zwischen Normal- und grenzwertig unterdurchschnittlicher Intelligenz

Abbildung 6: Verteilung der Gesamtintelligenz der Patienten vor und unter Therapie



Nach Ermittlung des schlechtesten Untertestwertes wurde bei 17 von 18 Kindern eine Teilleistungsstörung (laut Definition s. 4.2.1) diagnostiziert. Im Vergleich zu dem korrespondierenden Verlaufswert ließ sich eine statistisch signifikante Verbesserung ($p=0,000$) mit Hilfe des t-Tests für gepaarte Stichproben messen (s. Abbildung 7). Durch den Wilcoxon-Test wurde diese Verbesserung durch einen p-Wert von 0,001 bestätigt. Der Mittelwert der schlechtesten Untertestwerte zu Zeitpunkt t1 lag bei 3,6 Punkten \pm 2,0 Punkten SD und verbesserte sich auf 6,6 Punkte \pm 2,9 Punkten SD (Zeitpunkt t2). Es

wurde eine durchschnittliche Differenz von -3,0 Punkten ($\pm 2,97$ Punkten SD) erzielt (s. Abbildung 7).

Abbildung 7: t-Test für schlechteste Untertestergebnisse vor und unter antiepileptischer Therapie

		Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)	
		Mittelwert	Standard abweichung	Standard- fehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere				Obere
Paaren 1	Abfrage1 Worst - Abfrage2 Worst	-3,02778	2,97278	,70069	-4,50611	-1,54945	-4,321	17	,000

In Abbildung 8 wird der Wertanstieg für die schlechtesten Untertestergebnisse (vor/ unter Therapie) deutlich. Die Testpaare liegen in der Mehrzahl oberhalb der roten Linie, welche äquivalente Werte anzeigt, und signalisieren somit eine positive Entwicklung unter Therapie i.S. einer Verbesserung der schlechtesten Testwerte.

Die schlechtesten Untertestergebnisse verteilten sich bei 7 Kindern auf den Test Dreiecke, bei 4 Kindern auf den Test Handbewegungen, bei 3 Kindern auf Gestalterschließen, bei jeweils 2 Kindern auf Bildhaftes Ergänzen, Zahlen nachsprechen, Wortreihe, und bei jeweils einem Kind auf Bilder Ordnen, Fotoserie und Räumliches Gedächtnis (s. Tabelle 6).

Für die Untertests „Dreiecke“ und „Räumliches Gedächtnis“ lagen für jeweils 16 Kinder Ergebnisse vor. Nach Durchführung des Wilcoxon-Tests konnte bei diesen Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung mit $p=0,019$ (Dreiecke) und $p=0,038$ (Räumliches Gedächtnis) erreicht werden. Die graphischen Darstellungen (s. Abbildung 9 und Abbildung 10) zeigen, dass sich die korrespondierenden Wertepunkte vor und unter antiepileptischer Therapie größtenteils oberhalb der Äquivalenzlinie ansiedeln und somit einen Anstieg des zweiten Wertes im Vergleich zum Ersten verzeichnen. Für die anderen Untertestbereiche wurde keine signifikante Verbesserung oder Verschlechterung nachgewiesen.

Abbildung 8: Verhalten des schlechtesten Untertestergebnisses vor und unter antiepileptischer Therapie

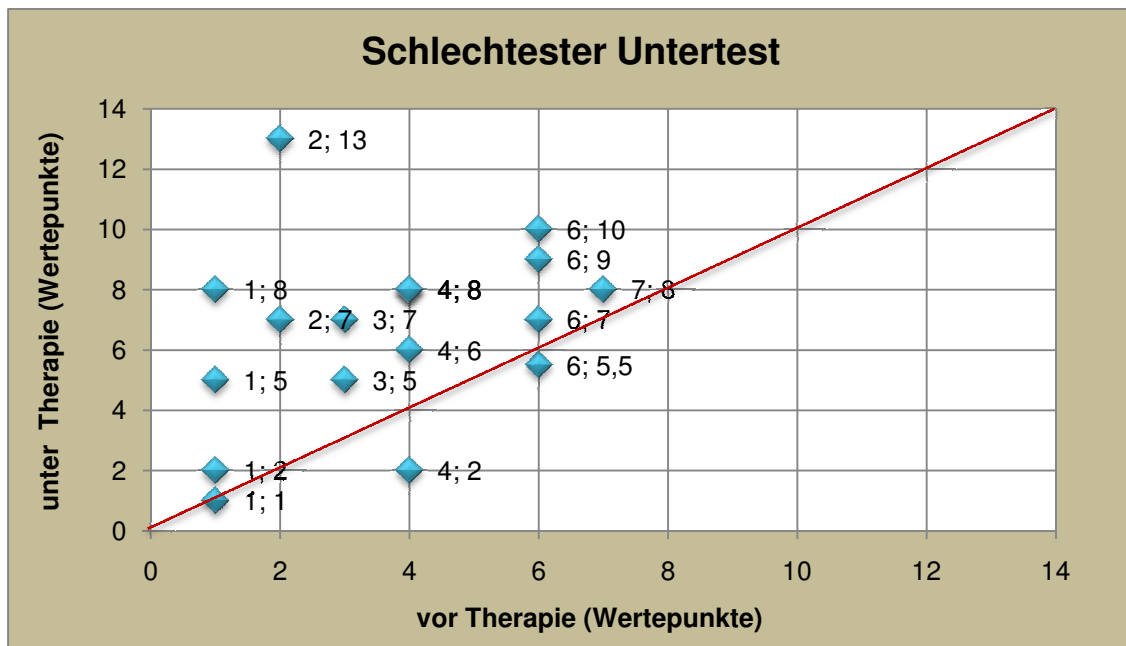


Tabelle 6: Übersicht der schlechtesten Untertestergebnisse

Rangfolge schlechtester Untertest	Anzahl der Kinder
Dreiecke	7
Handbewegungen	4
Gestalterschließen	3
Bildhaftes Ergänzen	2
Zahlen Nachsprechen	2
Wortreihe	2
Bilder ordnen	1
Fotoserie	1
Räumliches Gedächtnis	1

Abbildung 9: Verhalten des Untertests Dreiecke vor und unter Therapie

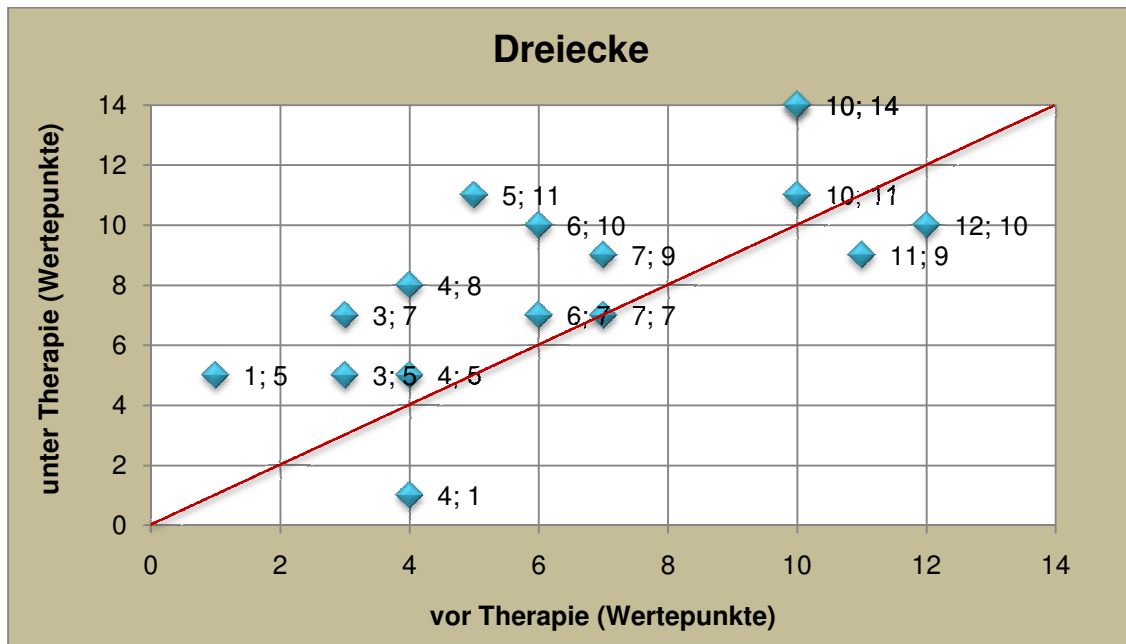
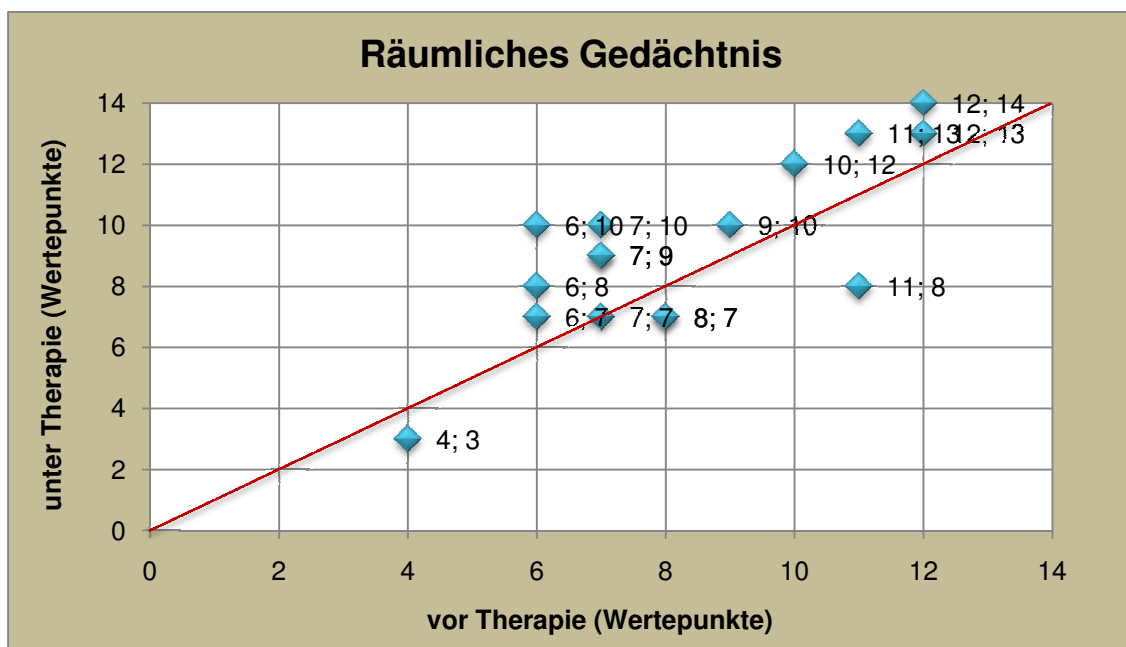
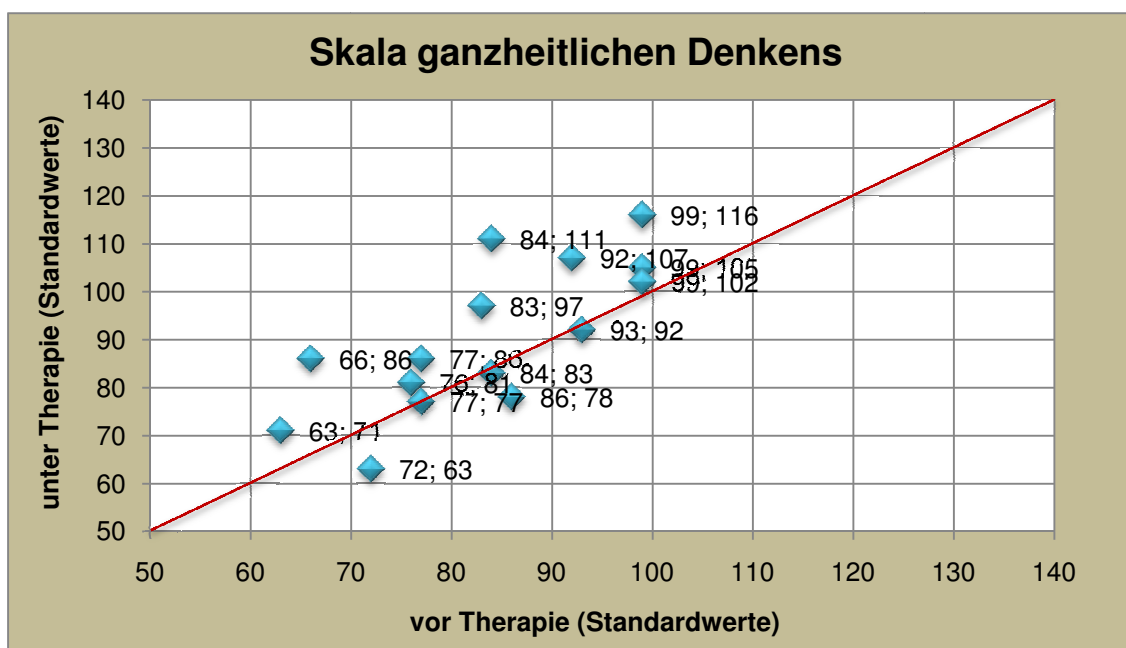


Abbildung 10: Verhalten des Untertests Räumliches Gedächtnis vor und unter Therapie



Ähnlich wie in den Untersuchungen von Weglage et al. 1997 liegen die schlechtesten Leistungen der Kinder somit größtenteils im nonverbalen Bereich mit analytischem Anspruch und visuell-räumlichem Verarbeitungsvermögen sowie im Bereich des visuellen und akustischen Kurzzeitgedächtnisses und entsprechen nach Kaufmann dem Gebiet des ganzheitlich-anschaulichen Denkens (SGD). Für diesen Teilbereich konnte durch den t-Test für gepaarte Stichproben eine signifikante Verbesserung mit $p=0,019$ berechnet werden. Abbildung 11 stellt die Entwicklung des ganzheitlich-anschaulichen Denkens graphisch dar. Es zeigt sich eine Verteilung der korrespondierenden Testwerte zum Großteil oberhalb der rot markierten Äquivalenzlinie. Dies bedeutet, dass der Testwert zu Zeitpunkt t2 bei den meisten Patienten höher ausfiel als vor der Therapie - sich also verbessert hat.

Abbildung 11: Verhalten des SGD vor und unter antiepileptischer Therapie



5.2 EEG-Daten

Es wurden 12 Wach-EEG von 6 Patienten und 24 Schlafentzugs-Schlaf-EEG von 12 Patienten analysiert. Danach ergab sich laut t-Test der gepaarten Spikefrequenzen eine signifikante Verbesserung ($p=0,0076$), die in Abbildung 12 veranschaulicht wird. Bei dem überwiegenden Teil der Kinder halten sich die korrespondierenden Spikefrequenzen unterhalb der Äquivalenzlinie auf, d.h. sie verkleinern ihren Wert im Sinne einer Reduktion der epileptischen Aktivität. Der Effekt zeigt sich deutlicher bei niedrigeren Ausgangsfrequenzen als bei hohen. Bei 4 Patienten fand entweder ein Anstieg der epileptischen Aktivität oder keine Veränderung statt. Tabelle 7 gibt einen Überblick der ermittelten EEG-Daten aller 18 Patienten.

Abbildung 12: Entwicklung der Spikefrequenzen unter Therapie

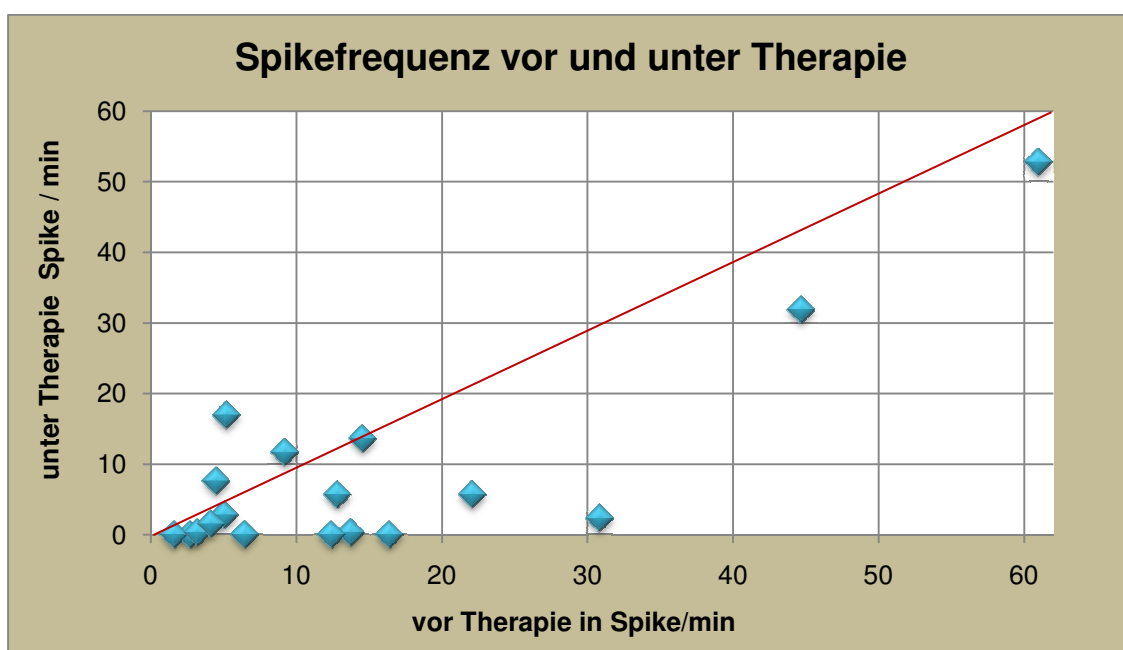


Tabelle 7: EEG-Befunde zu Zeitpunkt t1 und t2

Patient-ID	Zeitpunkt (t)	EEG-Datum	Lokalisierung	Generalisierungstendenz	Spike-Frequenz	Multi-fokalität	Vigilanz	Kat.
E001	1	21-Jun-00	re	n	2,71	n	W	1
E001	2	24-Feb-03	0	n	0,00	n	W	
E002	1	18-Okt-00	li	n	14,56	n	S	2
E002	2	07-Mai-01	li	n	13,58	j	S	
E008	1	10-Dez-02	re	n	16,40	n	W	1
E008	2	17-Mrz-04	0	n	0,00	n	W	
J001	1	24-Jan-04	re	n	9,21	n	S	2
J001	2	05-Feb-05	re	j	11,68	n	S	
J008	1	28-Okt-00	li	n	4,50	n	S	2
J008	2	22-Nov-03	re	n	7,60	n	S	
J012	1	17-Nov-99	li	j	30,85	j	S	1
J012	2	07-Nov-01	re	n	2,35	n	S	
J015	1	30-Sep-00	re	n	5,21	n	S	2
J015	2	01-Aug-01	re	n	16,94	j	S	
J019	1	13-Feb-01	re	n	1,62	n	S	1
J019	2	12-Sep-01	0	n	0,00	n	S	
J022	1	06-Okt-01	re+li	j	61,00	j	S	3
J022	2	24-Okt-02	re	n	52,78	j	S	
J029	1	16-Nov-02	re	n	12,83	j	S	1
J029	2	01-Mrz-03	li	n	5,67	n	S	
J030	1	21-Jul-00	li	n	13,74	n	S	1
J030	2	03-Jul-04	li	n	0,29	j	S	
J031	1	10-Okt-02	re+li	n	5,06	j	S	1
J031	2	29-Sep-03	re+li	j	2,80	j	S	
J039	1	13-Dez-07	re+li	n	22,10	j	W	1
J039	2	08-Jul-08	li	n	5,70	n	W	
J040	1	30-Nov-06	re	j	3,20	n	S	1
J040	2	21-Feb-08	li	n	0,30	n	S	
S001	1	19-Feb-07	re	j	44,70	n	S	3
S001	2	15-Jan-08	re	n	31,86	n	S	
S003	1	22-Aug-05	li	n	6,45	n	W	1
S003	2	24-Apr-06	0	n	0,00	n	W	
S004	1	03-Mrz-05	li	n	4,13	n	W	1
S004	2	05-Jul-06	li	n	1,53	n	W	
S005	1	10-Nov-04	re	n	12,42	n	W	1
S005	2	10-Mrz-06	0	n	0,00	n	W	

Legende: S = Schlafentzugs-Schlaf-EEG W = Wach-EEG Kat. = EEG-Kategorie
 li = linke Seite re = rechte Seite re+li = bilateral
 n = nein j = ja
 t1 = Zeitpunkt 1 der EEG- und neuropsychologischen Testuntersuchung
 t2 = Zeitpunkt 2, mind. 6 Monate später
 Hinweis: es stehen jeweils t1 und t2 eines jeden Patienten untereinander in der Tabelle

5.3 Korrelation zwischen neuropsychologischen Leistungen und EEG-Entwicklung

Abbildung 13 und Abbildung 14 stellen graphisch die Entwicklung der neuropsychologischen Testergebnisse in Abhängigkeit von der EEG-Kategorie dar. Es konnte keine konkrete Korrelation mit einer EEG-Sanierung oder -Verschlechterung demonstriert werden. Auffällig war allein, dass sich die Patienten mit hoher epileptischer Aktivität (Kategorie 3) nahezu in jedem Test verschlechterten oder maximal gleichbleibende Ergebnisse erzielten. Für die beiden anderen Kategorien konnten keine Unterschiede und keine tendenzielle Entwicklung dargelegt werden. Auf eine umfangreichere statistische Auswertung der Entwicklung des neuropsychologischen Befundes in Abhängigkeit vom EEG wurde verzichtet, da anhand der graphischen Ergebnisse und aufgrund der relativ kleinen Stichprobe keine neuen Erkenntnisse zu erwarten waren.

Abbildung 13: Entwicklung der Intelligenzquotienten in Abhängigkeit von den EEG-Kategorien

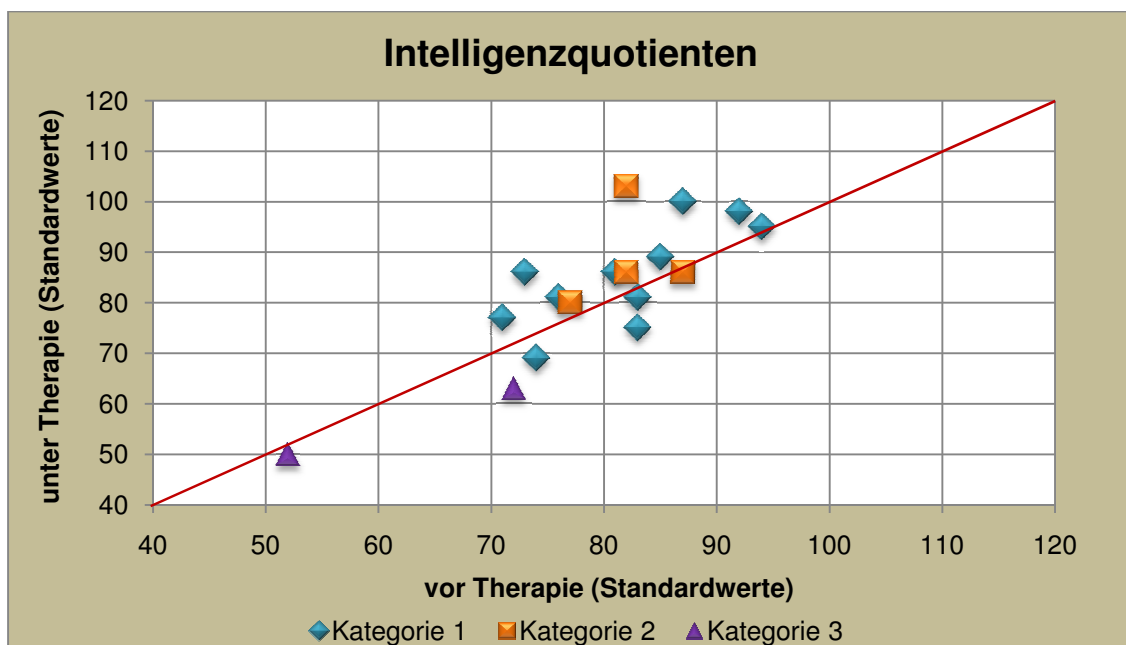
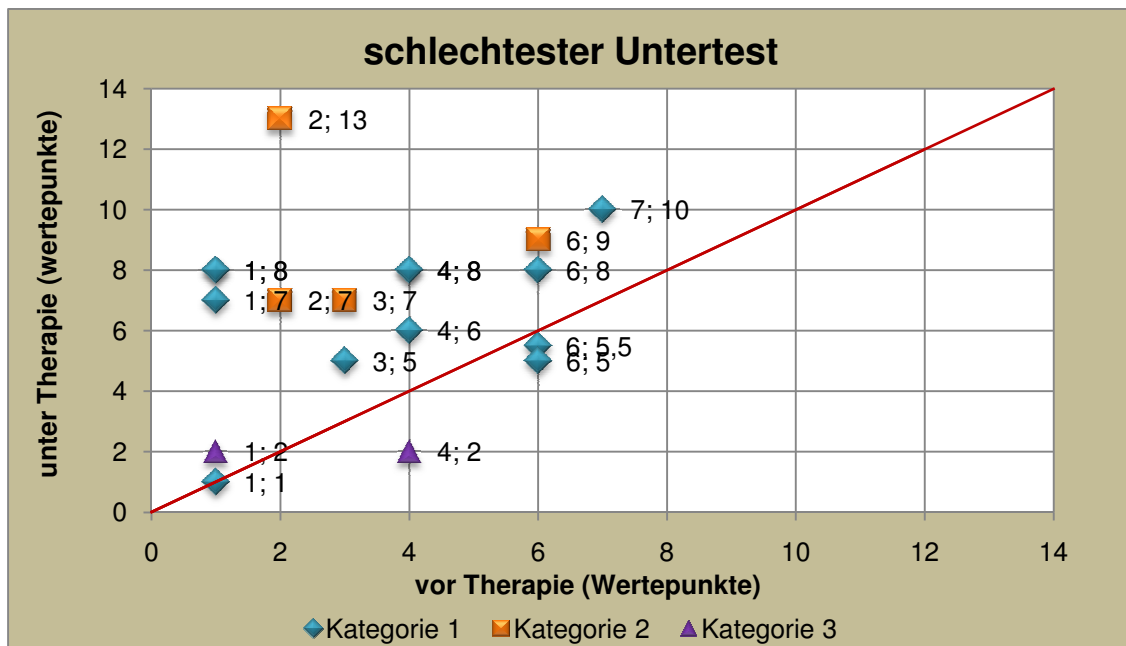


Abbildung 14: Entwicklung des schlechtesten Untertests in Abhängigkeit von der EEG-Kategorie



6 Diskussion

Es ist bisher ungeklärt, ob die derzeit an vielen neuropädiatrischen Einrichtungen angewandte antiepileptische Therapie von Kindern mit Teilleistungsstörungen und rolandotypischem Sharp-Wave-Fokus im EEG wirklich die erhoffte positive Wirkung auf die Defizite der Kinder besitzt. Bislang fehlt eine auf diese Fragestellung und die spezifischen Störungen hin strukturierte, prospektiv angelegte und kontrollierte Studie, die verlässlich ein Behandlungskonzept für dieses Patientenkollektiv bereitstellt. Die vorliegende Arbeit kann diesen Ansprüchen zwar nicht vollständig entsprechen, jedoch können die hier erlangten richtungsweisenden Erkenntnisse im Sinne einer Pilotstudie als Basis für eine weiterführende, größer angelegte randomisierte Fall-Kontroll-Untersuchung fungieren.

6.1 Neuropsychologische Untersuchungen

Aus den Ergebnissen der neuropsychologischen Untersuchungen geht hervor, dass ein Großteil des Kollektivs im Grenzbereich einer gering unterdurchschnittlichen Intelligenzleistung liegt. Diese Feststellung entspricht weder den Beschreibungen der ILAE von 1989 und 2010 noch den Ergebnissen vorangegangener Studien zu diesem Thema (s. Kapitel 2.5), die größtenteils normalintelligente Patienten erfassten. Jedoch stimmen die Beobachtungen mit dem aktuellen klinischen Eindruck der teilnehmenden Kliniken überein. Meist liegen Störungen in mehreren untergeordneten Teilbereichen vor, die auch in eine allgemeine Entwicklungsstörung übergehen können. Eine Teilleistungsstörung im engeren Sinne ist allgemein durch ein Defizit von einer Standardabweichung gegenüber dem Gesamtintelligenzquotienten in einem Intelligenzteilbereich (SGD oder SED) bei ansonsten normaler Intelligenz gekennzeichnet. Eine solche lässt sich bei den wenigsten Kindern mit Sharp-Wave-Fokus nachweisen - auch in dieser Studie nicht.

Bei den untersuchten Kindern zeigte sich im Therapieverlauf tendenziell eine leichte Verbesserung des Gesamtintelligenzniveaus. Diese war statistisch

allerdings nicht von Relevanz. Es wäre zu vermuten, dass die angedeutete Tendenz den im Folgenden beschriebenen Verbesserungen einzelner Untertestergebnisse zugeschrieben werden kann.

In der Untersuchung der Untertestwerte wurde für die zuvor als TLS deklarierten schlechtesten Untertestergebnisse eine statistisch signifikante Verbesserung erlangt. Die TLS traten bevorzugt im nonverbalen visuell-anschaulichen Bereich auf. Dieses Ergebnis legt die Schlussfolgerung nahe, dass unter antiepileptischer Therapie tatsächlich Erfolge in Bezug auf die Teilleistungsstörungen der Kinder erzielt werden können. Besonders im visuellen, nach Kaufmann ganzheitlich-anschaulichen Bereich profitierten die Kinder von der Therapie. So konnte in diesem Testteilbereich (SGD) eine statistisch relevante Verbesserung gezeigt werden. Die stärksten Gewinne wurden im Untertest Dreiecke erreicht. Die Möglichkeit, dass diese Testergebnisse auf Re-Test-Effekten beruhen, konnte bereits mit Hilfe einer alterskorrelierten Kontrollgruppe (Daten des Universitätsklinikums Jena, noch nicht publiziert) ausgeschlossen werden. Im sprachlichen Bereich und im seriellen Denken dagegen zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen. Man kann insofern keine Beziehungen zu der Studie von Staden et al. ziehen, die gerade im sprachlichen Bereich entscheidende Defizite bei BECTS-Patienten erforschte.

6.2 Pharmakotherapie

Alle Kinder erhielten die derzeit bei symptomatischen Epilepsien empfohlene Tagesdosis von Sultiam (5-10mg/kg KG) bzw. Valproinsäure. Bei 4 von 5 Kindern trat ein positiver therapeutischer Effekt unterhalb der bei Epilepsien empfohlenen Dosis auf (2,9 bis 4,6 mg/kgKG Sultiam). Auch bei den schlechtesten Untertestergebnissen trat bei keinem dieser 5 Kinder eine Verschlechterung auf. Insofern lag die medikamentöse Therapie im optimalen Bereich.

6.3 EEG

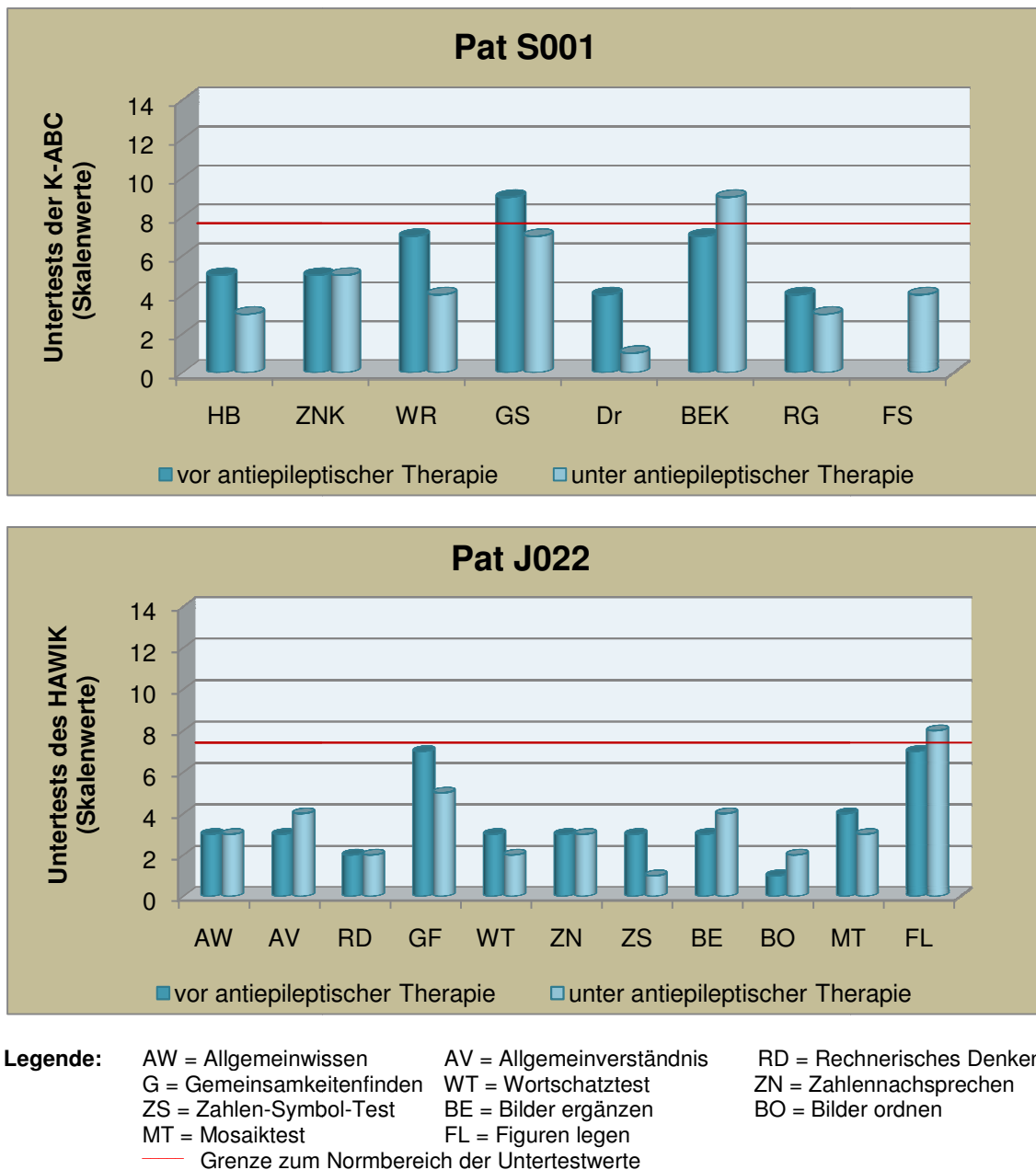
Es zeigte sich ein signifikanter Effekt in der Reduktion der epileptischen Aktivität (s. Abbildung 12). Bei niedrigeren Anfangsfrequenzen trat dieser deutlicher in Erscheinung als bei hohen. Dies stimmt mit klinischen Erfahrungen überein: hochaktive epileptische Herde sind therapeutisch sehr viel schwieriger zu beherrschen und lassen sich meist nur in ihrer Aktivität reduzieren. Insofern konnten die Studienergebnisse zur effektiven Therapierbarkeit des Sharp-Wave-EEG mit den bekannten Antiepileptika bestätigt werden (Gross-Selbeck 1995; Rating, Wolf et al. 2000).

6.4 Korrelation zwischen neuropsychologischen Leistungen und EEG-Entwicklung

Es konnte graphisch keine Korrelation zwischen neuropsychologischer Entwicklung und verbessertem oder verschlechtertem EEG-Befund (Kategorie 1 oder 2) ermittelt werden. Aus diesem Grund wurde auf eine fortführende statistische Untersuchung verzichtet. Allerdings fiel auf, dass sich die Kinder in der 3. EEG-Kategorie häufig intellektuell verschlechterten oder maximal gleich blieben. Man kann aus diesen Ergebnissen heraus vermuten, dass sich eine hohe Spikefrequenz ungünstig auf die intellektuelle Entwicklung des Kindes auswirkt. Dies entspricht auch den Resultaten der Studien von Weglage et al., die eine Korrelation zwischen Beeinträchtigungsgrad der intellektuellen Fähigkeiten und der Spikefrequenz erkannten und im Grunde die experimentellen Erfahrungen von Binnie et al. zur beeinträchtigenden Wirkung transitorischer fokaler Entladungen auf intellektuelle Leistungen unterstützen (Binnie 1993; Weglage, Demsky et al. 1997). Veranschaulicht werden kann diese Entwicklung anhand der Kinder S001 und J022 (s. Abbildung 15). Sie befinden sich im grenzwertig unterdurchschnittlichen bzw. J022 sogar im Bereich leichter Intelligenzminderung und erreichen in den verschiedenen Untertests der K-ABC bzw. HAWIK-Batterie im Beobachtungsintervall keine signifikanten Verbesserungen, häufiger sogar verschlechtern sie sich oder

bleiben auf dem gleichen, niedrigen Intelligenzniveau. Dementsprechend liegen sie unter Therapie im leicht intelligenzgeminderten Bereich.

Abbildung 15: Entwicklung zweier Kinder der EEG-Kategorie 3



6.5 Kritische Würdigung

Da die vorliegende Studie retrospektiv angelegt wurde, war ein Großteil an Datensätzen nicht verwertbar. Aufgrund der deshalb kleinen verbliebenen Stichprobe und des Fehlens einer sowohl alters- als auch diagnosekorrelierten unbehandelten Kontrollgruppe zur Relativierung der Ergebnisse, nimmt sie die Wertigkeit einer Pilotstudie ein. Da nach den Richtlinien der Evidenzbasierten Medizin neue Untersuchungsergebnisse erst nach Durchführung einer kontrollierten randomisierten Studie anerkannt und in den klinischen Alltag integriert werden können, müsste eine solche Untersuchung angeschlossen werden. Hätte die Arbeit keine relevanten Erkenntnisse vorzuweisen, wären auch in einer größeren kontrollierten Untersuchung keine Effekte der Therapie zu erwarten. In diesem Fall liegt jedoch ein bemerkenswert konsistentes Muster an Verbesserungen in den Leistungen des ganzheitlich-anschaulichen Denkens nach Kaufman bei den untersuchten Kindern vor, weshalb eine Folgeuntersuchung eindeutig als sinnvoll zu erachten ist.

7 Schlußfolgerungen

Die Untersuchungen der vorliegenden Studie sollten zeigen, inwiefern die derzeit etablierte antiepileptische Therapie bei Kindern mit TLS und rolandotypischem Fokus im EEG positive Effekte auf die neuropsychologische Entwicklung der Kinder aufweisen kann.

Signifikante Steigerungen im nonverbalen visuell-anschaulichen Leistungsbereich konnten nachgewiesen werden und bestätigen insofern die derzeitige Intention in der Therapie von Kindern mit Rolandofokus. Wie die klinischen Erfahrungen gezeigt haben, treten bei solchen EEG-Veränderungen auch besonders häufig im sprachlichen Bereich Beeinträchtigungen auf (D'Alessandro, Piccirilli et al. 1990; Staden, Isaacs et al. 1998). Hierfür waren in der Studie jedoch keine Verbesserungen belegbar. Auch die Untersuchungen von Staden et al., die im Speziellen sprachliche Defizite betrachteten, konnten keine positiven Effekte der AET auf die Sprachstörungen erkennen lassen. Es wäre zu spekulieren, ob eventuell die Medikation mit Sultiam oder anderen Antiepileptika für die teilweise beobachteten verbalen Funktionstörungen der Kinder in Verantwortung zu ziehen ist. Einen eindeutigen Hinweis konnten die vorliegenden Untersuchungen dafür jedoch nicht zeigen.

Aufgrund des retrospektiven Studienaufbaus und der daraus resultierenden kleinen Stichprobe sollte eine fortführende große prospektive Untersuchung mit alters- und diagnosegematchter unbehandelter Kontrollgruppe angeschlossen werden, um die Ergebnisse zu validieren und die aktuell noch vage angewandte Behandlung der Kinder mit Spike-Wave-Fokus und Teilleistungsstörungen als eine anerkannte Therapieleitlinie im Rahmen der evidenzbasierten Medizin in den klinischen Alltag zu übertragen.

Literaturverzeichnis

- Aarts, J. H., C. D. Binnie, et al. (1984). "Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity." Brain 107 (Pt 1): 293-308.
- Aicardi, J. and J. J. Chevrie (1982). "Atypical benign partial epilepsy of childhood." Dev Med Child Neurol 24(3): 281-92.
- Ambrosetto, G., P. Giovanardi Rossi, et al. (1987). "Predictive factors of seizure frequency and duration of antiepileptic treatment in rolandic epilepsy: a retrospective study." Brain Dev 9(3): 300-4.
- Ambrosetto, G. and C. A. Tassinari (1990). "Antiepileptic drug treatment of benign childhood epilepsy with rolandic spikes: is it necessary?" Epilepsia 31(6): 802-5.
- Annegers, J. F., W. A. Hauser, et al. (1979). "Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy." Epilepsia 20(6): 729-37.
- Beaussart, M. (1972). "Benign epilepsy of children with Rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci. A clinical entity. Study of 221 cases." Epilepsia 13(6): 795-811.
- Beaussart, M. and R. Faou (1978). "Evolution of epilepsy with rolandic paroxysmal foci: a study of 324 cases." Epilepsia 19(4): 337-42.
- Berg, A. T., Berkovic, S.F., et al. (2010). „Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009.“ Epilepsia Early View, Date February 2010.
- Bernardina, B. D. and G. Beghini (1976). "Rolandic spikes in children with and without epilepsy. (20 subjects polygraphically studied during sleep)." Epilepsia 17(2): 161-7.
- Bernhard Schmitt, M. A., Thomas Bast, Ulrich Brandl, Rudolf Korinthenberg, Gerhard Kurlermann, Bernd Neubauer, Ulrich Stephani, Markus Wolff (2007). "Epilepsie im Kindesalter: Wann kann die antiepileptische Therapie abgesetzt werden?" Zeitschrift für Epileptologie 20(3): 113-119.

- Bali, B., Kull, L. L., Strug, L. J., et al. (2007). "Autosomal Dominant Inheritance of Centrotemporal Sharp Waves in Rolandic Epilepsy Families." Epilepsia 48(12): 2266-2272.
- Binnie, C. D. (1993). "Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharges in children." Brain Dev 15(1): 23-30.
- Blom, S. and J. Heijbel (1975). "Benign epilepsy of children with centro-temporal EEG foci. Discharge rate during sleep." Epilepsia 16(1): 133-40.
- Bouma, P. A., A. C. Bovenkerk, et al. (1997). "The course of benign partial epilepsy of childhood with centrottemporal spikes: a meta-analysis." Neurology 48(2): 430-7.
- Brandl, P. D. U. (2002). "Aktuelle medikamentöse Behandlungsstrategien bei Epilepsien im Kindes- und Jugendalter." Neuropädiatrie in Klinik und Praxis 1(1): 12-19.
- Bray, P. F. and W. C. Wiser (1964). "Evidence for a Genetic Etiology of Temporal-Central Abnormalities in Focal Epilepsy." N Engl J Med 271: 926-33.
- Caputi, F., R. Spaziante, et al. (1995). "Luigi Rolando and his pioneering efforts to relate structure to function in the nervous system." J Neurosurg 83(5): 933-7.
- Carlsson, G., N. Igelbrink-Schulze, et al. (2000). "Neuropsychological long-term outcome of rolandic EEG traits." Epileptic Disord 2 Suppl 1: S63-6.
- D'Alessandro, P., M. Piccirilli, et al. (1990). "Neuropsychological features of benign partial epilepsy in children." Ital J Neurol Sci 11(3): 265-9.
- Dalla Bernardina, B., V. Sgro, et al. (1991). "Sleep and benign partial epilepsies of childhood: EEG and evoked potentials study." Epilepsy Res Suppl 2: 83-96.
- Deonna, T., P. Zesiger, et al. (2000). "Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function." Dev Med Child Neurol 42(9): 595-603.

Doose, H. and W. K. Baier (1989). "Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation." Eur J Pediatr 149(3): 152-8.

Doose, H., B. Brigger-Heuer, et al. (1997). "Children with focal sharp waves: clinical and genetic aspects." Epilepsia 38(7): 788-96.

Doose, H., B. Neubauer, et al. (1996). "Children with benign focal sharp waves in the EEG--developmental disorders and epilepsy." Neuropediatrics 27(5): 227-41.

Engel, J., Jr. (2001). "A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology." Epilepsia 42(6): 796-803.

Fejerman, N. (1996). "[Atypical evolution of benign partial epilepsy in children]." Rev Neurol 24(135): 1415-20.

Fejerman, N. (2002). "[Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence]." Rev Neurol 34(1): 7-18.

Fejerman, N., R. Caraballo, et al. (2000). "[Atypical evolutions of benign partial epilepsy of infancy with centro-temporal spikes]." Rev Neurol 31(4): 389-96.

Fejerman, N. and A. M. Di Blasi (1987). "Status epilepticus of benign partial epilepsies in children: report of two cases." Epilepsia 28(4): 351-5.

Giordani, C., Laughrin, Huffman, Berent, Sharma, Giles, Garofalo (2006). "Cognition and behavior in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)." Epilepsy Research 70: 89-94.

Glauser, T., E. Ben-Menachem, et al. (2006). "ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes." Epilepsia 47(7): 1094-120.

Gross-Selbeck, G. (1995). "Treatment of "benign" partial epilepsies of childhood, including atypical forms." Neuropediatrics 26(1): 45-50.

Gross-Selbeck, G., Wegener, A., Benkel-Herrenbrück, I., Schmitz, N. (2004). "Das EEG bei den idiopathischen fokalen Epilepsien - wann behandeln?" Zeitschrift für Epileptologie 17(2): 90-102.

Hahn, A., J. Pistohl, et al. (2001). "Atypical "benign" partial epilepsy or pseudo-Lennox syndrome. Part I: symptomatology and long-term prognosis." Neuropediatrics 32(1): 1-8.

Heijbel, J., S. Blom, et al. (1975). "Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci. A study of incidence rate in outpatient care." Epilepsia 16(5): 657-64.

Heijbel, J., S. Blom, et al. (1975). "Benign epilepsy of childhood with centrotemporal EEG foci: a genetic study." Epilepsia 16(2): 285-93.

Holmes, G. L. (1992). "Rolandic epilepsy: clinical and electroencephalographic features." Epilepsy Res Suppl 6: 29-43.

ILAE (1989). "Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy." Epilepsia 30(4): 389-99.

Jasper, M. D. H. H. (1957). "Report of the Committee on Methods of Clinical Examination in Electroencephalography."

Kaufman, A. S., O'Neal, Marcia, Avant, Anna H., Long, Sandra W. (1987). "Review Article: Introduction to the Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) for Pediatric Neuroclinicians." J Child Neurol 2(3): 3-16.

Kramer, U. and P. Lerman (2001). "[Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes]." Harefuah 140(8): 776-9, 805.

Lerman, P. and S. Kivity (1975). "Benign focal epilepsy of childhood. A follow-up study of 100 recovered patients." Arch Neurol 32(4): 261-4.

Lindgren, K., Melin, Croona, Lundberg, Eeg-Olofsson (2004). "Development of cognitive functions in children with rolandic epilepsy." Epilepsy & Behavior 5: 903-910.

Loiseau, P. and M. Beaussart (1973). "The seizures of benign childhood epilepsy with Rolandic paroxysmal discharges." Epilepsia 14(4): 381-9.

Loiseau, P., B. Duche, et al. (1992). "The prognosis of benign localized epilepsy in early childhood." Epilepsy Res Suppl 6: 75-81.

Loiseau, P., B. Duche, et al. (1988). "Prognosis of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a follow-up study of 168 patients." Epilepsia 29(3): 229-35.

Ma, C. K. L., Chan, (2003). "Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes: a study of 50 chinese children." Brain & Development 25: 390-3395.

Marston, D., F. Besag, et al. (1993). "Effects of transitory cognitive impairment on psychosocial functioning of children with epilepsy: a therapeutic trial." Dev Med Child Neurol 35(7): 574-81.

Nayrac, P. and M. Beaussart (1958). "[Pre-rolandic spike-waves: a very peculiar EEG reading; electroclinical study of 21 cases.]." Rev Neurol (Paris) 99(1): 201-6.

Neubauer, B. A., B. Fiedler, et al. (1998). "Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14." Neurology 51(6): 1608-12.

Nicolai, A., Arends, Weber, Vles (2006). "Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes." Epilepsy & Behavior 8: 56-70.

Northcott, C., Berroya, Sabaz, McIntyre, Christie, Taylor, Batchelor, Bleasel, Lawson, Bye (2005). "The Neuropsychological and Language Profile of Children with Benign Rolandic Epilepsy." Epilepsia 46(6): 924-930.

Pan, A. and H. O. Luders (2000). "Epileptiform discharges in benign focal epilepsy of childhood." Epileptic Disord 2 Suppl 1: S29-36.

Rating, D., C. Wolf, et al. (2000). "Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized,

double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group." Epilepsia 41(10): 1284-8.

Smith, K. (1964). "Central (rolandic) Foci in children: an analysis of 200 cases." Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 17(4): 460-461.

Staden, U., E. Isaacs, et al. (1998). "Language dysfunction in children with Rolandic epilepsy." Neuropediatrics 29(5): 242-8.

Stephani, U. (2000). "Typical semiology of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS)." Epileptic Disord 2 Suppl 1: S3-4.

van der Meij, W., G. H. Wieneke, et al. (1993). "Dipole source analysis of rolandic spikes in benign rolandic epilepsy and other clinical syndromes." Brain Topogr 5(3): 203-13.

van der Meij, W., G. H. Wieneke, et al. (1993). "Identical morphology of the rolandic spike-and-wave complex in different clinical entities." Epilepsia 34(3): 540-50.

van Huffelen, A. C. (1989). "A tribute to Martinus Rulandus. A 16th-century description of benign focal epilepsy of childhood." Arch Neurol 46(4): 445-7.

Völkl-Kernstock, W., Feucht (2006). "Spatial perception and spatial memory in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS)." Epilepsy Research 72: 39-48.

Wasterlain, C. G., Shiraska, Y. (1994). "Seizures, brain damage and brain development." Brain & Development 16: 279-295.

Weglage, J., A. Demsky, et al. (1997). "Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures." Dev Med Child Neurol 39(10): 646-51.

Yoshinaga, H., R. Amano, et al. (1992). "Dipole tracing in childhood epilepsy with special reference to rolandic epilepsy." Brain Topogr 4(3): 193-9.

Yung, P., Cohen, Garrison (2000). "Cognitive and behavioral problems in children with centrotemporal spikes." Pediatr Neurol 23: 391-395.

Zhao, X., Z. Chi, et al. (2007). "Clinical and EEG characteristics of benign rolandic epilepsy in Chinese patients." Brain Dev 29(1): 13-8.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Herr Prof. Brandl, Frau Dr. Karin Wetzel, Frau Dr. med. Andrea Dieckmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und

dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ingolstadt, 30. März 2010

Josefine Wiesenhütter